

ANNEE 1970

THESE

N°

613

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Jean-Louis MAIRE

Né le 5 octobre 1942 à MARSSAC-sur-TARN

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

ANDROGENOTHERAPIE ET MALADIE DE FANCONI

Président : Mr. BILSKI-PASQUIER, Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1970

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Jean-Louis MAIRE

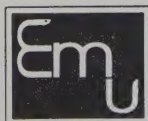
Né le 5 octobre 1942 à MARSSAC-sur-TARN

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

ANDROGENOTHERAPIE ET MALADIE DE FANCONI

Président : Mr. BILSKI-PASQUIER, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P.



40 RUE PASCAL PARIS



A votre dévouement de fidèle

Respectueux A mes parents,

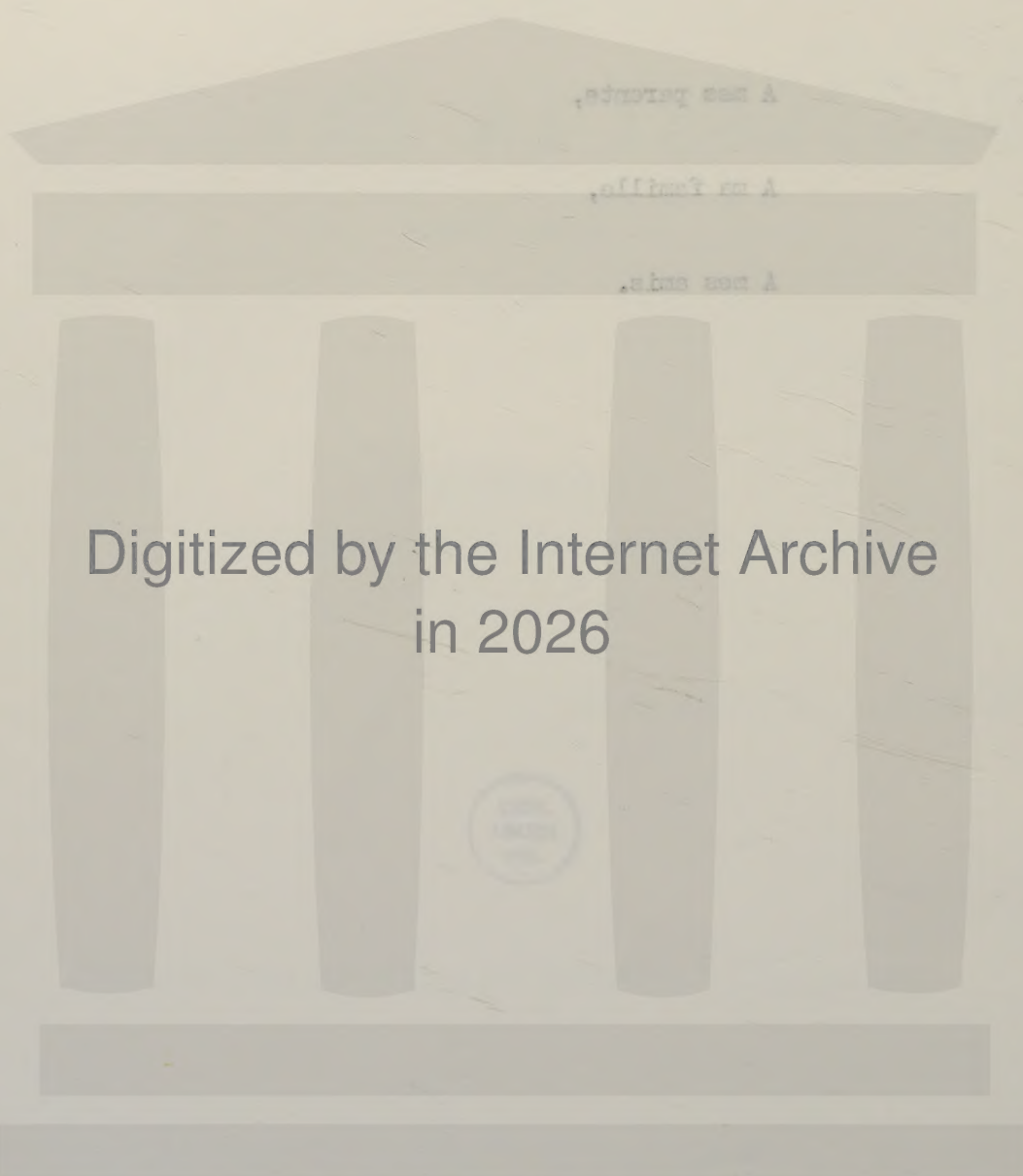
Indulgente à la Patrie de M. de M. de M.

A ma famille,

Cher à la Patrie de M. de M.

A mes amis.

Il nous a inspiré le sujet de cette lettre
et a bien voulu en accepter la publication.
En témoignage de notre profonde gratitude
et de notre respectueux dévouement.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551511_0028

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur BILSKI-PASQUIER

Professeur à la Faculté de Médecine

Médecin des Hôpitaux de Paris

Chevalier de la Légion d'Honneur

Médaille de la Résistance

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et a bien voulu en accepter la présidence.

En témoignage de notre profonde gratitude
et de notre respectueux dévouement.

A Monsieur le Docteur MEINDRE

qui nous a communiqué l'intérêt passionné
qu'il porte à la médecine générale.

En remerciement de son enseignement et de
son exemple.

A Monsieur le Docteur RAKOTOARIMANANA Denis

qui a bien voulu nous apporter son aide
précieuse et bienveillante dans l'élaboration
de ce travail.

En témoignage de notre reconnaissance.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux de Paris.

Monsieur le Professeur BERNARD

Monsieur le Professeur BRISSAUD

Monsieur le Professeur COUVELAIRE

Monsieur le Professeur DECOURT

Monsieur le Professeur DEGOS

Monsieur le Professeur DELAY

Monsieur le Professeur DREYFUS

Monsieur le Professeur EDELMANN

Monsieur le Professeur GRASSET

Monsieur le Professeur HOUDART

Monsieur le Professeur LHERMITTE

Monsieur le Professeur MEYER

Monsieur le Professeur MOLLARET

Monsieur le Professeur OFFRET

qui tous trouvent ici l'expression de ma
gratitude pour l'enseignement que j'ai
recueilli auprès d'eux.

I N T R O D U C T I O N

Depuis sa description en 1927 la maladie de FANCONI a bénéficié de nombreuses études qui ont précisé et apporté une meilleure compréhension des faits en partie grâce aux progrès des techniques hématologiques. Mais le problème du traitement restait entier. Or depuis 1959 l'introduction de l'androgénothérapie a modifié considérablement l'effet désastreux inévitable de cette maladie et commence à donner les plus grands espoirs.

Notre travail fait dans le service de Monsieur le Professeur BILSKI-PASQUIER portera sur une étude hématologique de trois cas d'anémie de FANCONI et une étude analytique des résultats obtenus par l'androgénothérapie.

Nous analyserons les cas observés avant et après traitement. Ensuite, après un rappel historique, clinique et hématologique de la maladie de FANCONI, nous verrons l'ensemble de la littérature sur les effets de l'androgénothérapie, dans les aplasies médullaires acquises et constitutionnelles.

Nous comparerons enfin ces données avec les résultats obtenus dans les cas rapportés.

P R E M I E R E P A R T I E

I - OBSERVATIONS FAITES DANS LE SERVICE

OBSERVATION A

- Valérie C... , née le 11.04.1956.

Début clinique

Le 4 Février 1965, Valérie présente un épisode de trachéo-bronchique avec fièvre à 40°. Un traitement par trois injections de didromycine bipénicilline fait tomber la fièvre et l'infection semble jugulée, mais il persiste une pâleur intense avec un état général bien conservé. Une numération formule sanguine le 18.02.65 confirme la présence d'une anémie importante (GR. 1 870 000) avec une formule perturbée.

Antécédents

- Accouchement normal

- Une soeur décédée d'atrésie de l'oesophage.

- En 1959 on note plusieurs syncopes complètes avec vomissements au réveil, au cours de cette année, elle est adressée au Professeur SOULIE . L'examen clinique du coeur est normal. En radioscopie, on constate une petite convexité de l'arc moyen qui n'a pas paru pathologique.

Tout se résumait à de petites anomalies électrocardiographiques faites uniquement d'aplatissement des ondes T dans les dérivations du plan frontal et de VI à V5.

Ces anomalies isolées chez une enfant et en l'absence de tout autre signe ne pouvaient pas être considérées comme pathologiques. Il n'y a pas eu de traitement. L'enfant a été suivie tous les six mois, actuellement tous les deux ans.

- De 1960 à 1962. De temps en temps dyspnée d'effort avec facies violacé durant quelques secondes. A cette époque, il a été constaté dans le service du Professeur SOULIE un souffle cardiaque avec des perturbations électrocardiographiques. Pas de traitement.

- En 1960 Valérie est opérée d'un pouce surnuméraire à la main gauche.

- L'interrogatoire de la mère fait découvrir vers décembre 1963, janvier 1964 un épisode de selles décolorées et d'urines foncées, sans fièvre ni douleur. Episode étiqueté. crise de foie pour lequel Valérie a reçu des médicaments non précisés.

- Le 2 mars 1965 hospitalisation dans le service pour anémie.

A l'examen

On note :

- Un souffle systolique mésocardiaque d'intensité 3/10 avec dédoublement de B2.

- Le reste de l'examen clinique est négatif à part peut-être un pôle inférieur de rate.

- Pas de signes hémorragiques.

- Pas de retard staturo-pondéral 1,32 m pour 31,4 kg. La taille au contraire est un peu en avance par rapport à l'âge.

- On note des taches pigmentées couleur café au lait mesurant 1 à 5 cm sur :

- . l'hypochondre gauche,
- . l'épine iliaque supérieure droite, deux sur la crête iliaque droite,
- . la face antérieure de la cuisse droite à sa partie supérieure,
- . deux taches dans le dos en regard des sixième et septième vertèbres dorsales.

- Des amylomatose au niveau des mains :

- . implantation basse des deux pouces.

Les examens complémentaires

La numération globulaire du 9.03.65 montre une pancytopénie avec une anémie à 1 520 000 normochrome, normocytaire, un chiffre normal de globules blancs 6 000, mais seulement 9 % de polynucléaires neutrophiles, les reste étant des lymphocytes et une thrombopénie à 33 000. Le taux des réticulocytes est à 2,5 % donc inférieur à ce qu'il devrait être, compte tenu de l'anémie.

- La moëlle du 4.03.65 est très riche avec une densité des cellules de la lignée érythroblastique qui représente 52,5 %. Il existe quelques dystrophies des éléments érythroblastiques et une petite dystrophie également de la lignée granuleuse avec en particulier 10 % de myeloblastes. Cette dystrophie et cette jeunesse médullaire ne semble pas confirmées par une biopsie de la moëlle osseuse.

- Le prélèvement de la moëlle osseuse pratiquée au niveau de la crête iliaque montre en effet une moëlle pauvre avec une adiposité importante et un amoindrissement des éléments hématopoïétiques.

- L'examen immuno-hématologique est négatif.

- Le taux d'hémoglobine foetale est nettement augmenté à 10,5 %.

- Azotémie 0,30 g/l. Glycémie 0,85 g/l.

- Fer sérique 250 γ/100 ml.

Capacité totale 420 γ/100 ml.

Taux de saturation 59 %

Dans les urines de 24 heures, on retrouve 0,26 mg/jour de fer.

- Les tests hépatiques sont normaux.

En conclusion

Il s'agit d'une pancytopenie avec grande insuffisance médullaire prouvée par la biopsie de la moëlle osseuse. La survenue de cette insuffisance médullaire à l'âge de 8 ans, l'existence de malformations des pouces et la présence de taches cutanées permettent d'affirmer la maladie de FANCONI au début.

Un traitement est institué à partir du 03.04.65 par 60 mg de prednisone tous les deux jours.

Evolution

La petite Valérie est suivie tous les mois.

Mai 1965

La mère signale que l'enfant a fait une longue et forte epistaxis après sa sortie de l'hôpital, mais qui a été jugulée par l'arhémapectine. L'état est stationnaire, mais nervosité excessive en avril qui a disparu depuis huit jours.

Juin 1965

L'enfant saigne toujours un peu du nez. Elle est un peu bouffie.

Août 1965

La NF. du 12.08.65 donne GR. 1 070 000 : GB. 4 700 et les plaquettes 17 000 par mm³.

Depuis huit jours, elle pâlit davantage. On remarque un aspect cushingoïde et une pilosité importante au niveau des bras.

OBSERVATION A
VALERIE - C

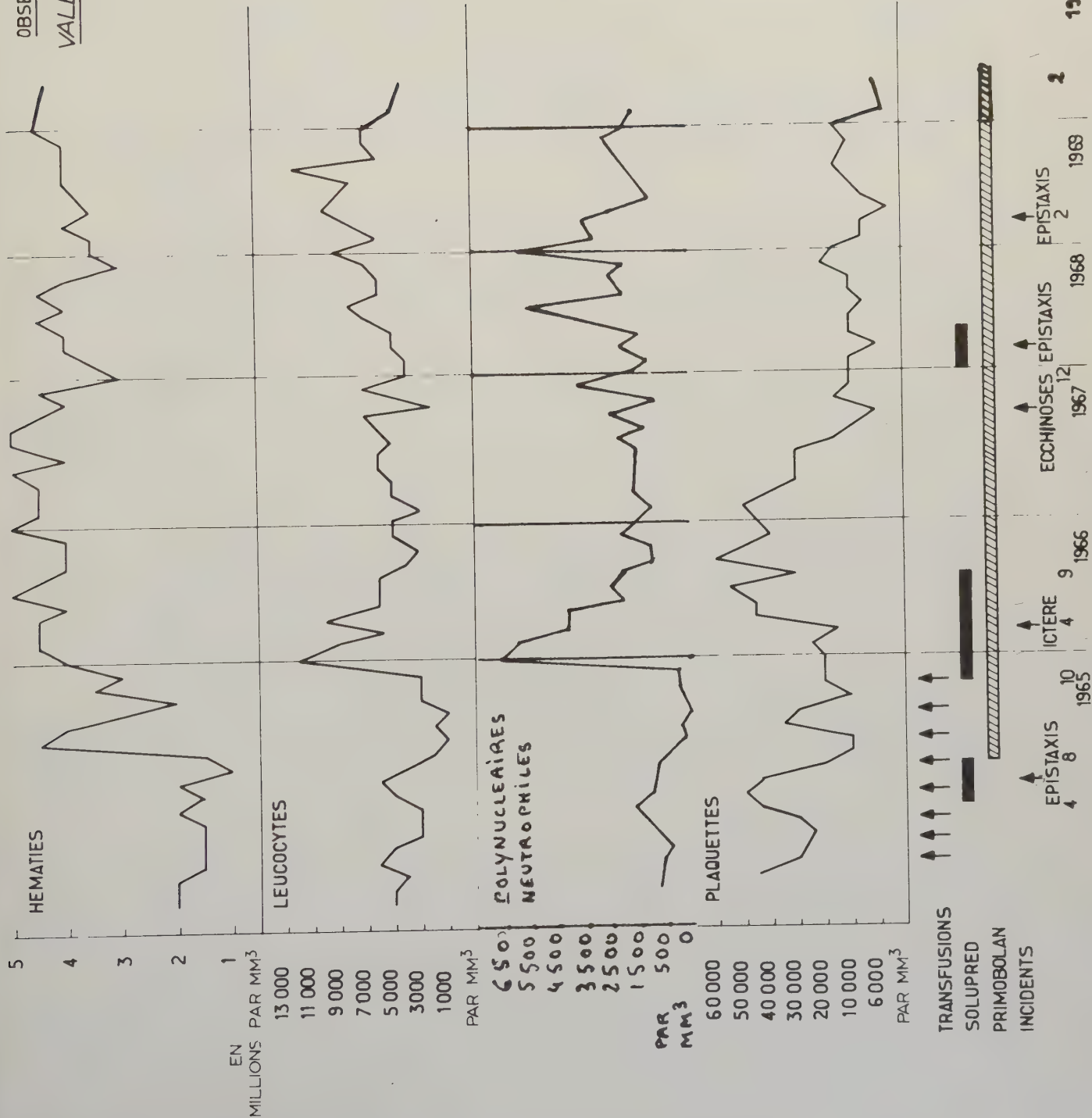


Tableau I
 1970

Nouvelle hospitalisation le 13.08.65

L'examen clinique :

révèle un état relativement satisfaisant, mais signes d'anémie sévère et signes d'intoxication stéroïdienne.

Les examens complémentaires

On entreprend une étude isotopique chez Monsieur le Professeur NAJEAN, qui confirme la sévérité de l'insuffisance en particulier le maximum d'incorporation globulaire du fer 59 n'est que de 8 % après une fixation osseuse très médiocre.

La durée de vie des hématies marquées au chrome 51 est de 15 jours, mais avec une activité splénique, ce qui à priori contre-indique la splénectomie.

Evolution

Après huit transfusions de 500 cc, le taux des GR. est à 4 360 000 le 23.08.65 et à 3 000 000 à la sortie le 04.10.65. Vers le milieu de septembre un épisode infectieux et pulmonaire très fébrile a été contrôlé par les antibiotiques.

Traitement

Arrêt de la corticothérapie à l'entrée et institution du PRIMOBOLAN* (méthénolone) per os 30 mg puis 60 mg par jour. On décide de reprendre à la sortie la corticothérapie à raison de 60 mg tous les deux jours.

Le traitement par androgènes et corticoïdes est bien supporté. Quelques epistaxis insignifiantes mais développement important de signes d'hypercorticisme (facies cushingoïde, chute des cheveux) et d'hypertrichose (favoris, barbe).

La thrombopénie persiste entre 20 000 et 40 000/mm³.

A signaler un épisode ictérique en avril 66. L'arrêt progressif de la corticothérapie (septembre 66) est bien supporté. Pas d'hémorragie, ni de purpura. L'infiltration du visage diminue, les cheveux repoussent.

Mai 1967

Bon état général, visage un peu bouffi, signes de virilisation (favoris), quelques petites epistaxis.

Depuis l'année 1966, on note que les GR. sont stables au-dessus de 4 000 000, les GB. autour de 5 000 et les plaquettes entre 30 000 et 40 000/mm³. Le traitement par le PRIMOBOLAN est poursuivi, à raison de 25 mg par jour.

* PRIMOBOLAN Laboratoire SCHERING A.G.

Septembre 1967

Epistaxis importantes et poussées d'ecchymoses. Les plaquettes sont à 6 000/mm³.

Nouvelle hospitalisation le 16.12.67

A la suite d'une épistaxis de moyenne abondance en deux temps avec reprise abondante.

L'examen clinique

- L'epistaxis cède rapidement sous méchage.
- La NF. donne GR. 3 200 000, GB. 4 100, plaquettes 8 000/mm³

Traitement

- Primobolan 25 mg par jour
- Prednisone 60 mg tous les deux jours.

Les examens complémentaires

- Une augmentation du fer sérique à 250 avec 0,59 de coefficient de saturation.
- Pas de stigmate d'hémolyse, le stercobilinogène fécal est normal.
- La recherche de malformations associées est négative, en particulier pas de malformations rénales.

La malade sort le 22.12.67 en très bon état.

Janvier 1968

Une exploration par le radio fer 59 est très satisfaisante, mais on retrouve cependant les petits troubles habituels aux récupérations sous androgènes :

- petite hémolyse périphérique
- persistance de l'hypersidérémie
- réserves de fer un peu hautes

Le traitement par le Primobolan est diminué progressivement de 2,5 mg par mois pour rester stationnaire à 5 mg par jour à partir du 01.08.68.

Décembre 1968

Episode grippal avec clocher thermique important.

Février 1969

Trois epistaxis dont l'une a duré sept heures et un petit furoncle hémorragique sur le genou.

Mars 1969

Petite hémorragie de sang rouge vaginale et toujours de petites epistaxis souvent précédées de céphalées. Le TS > 10.

Depuis la diminution du Primobolan, on note une chute des plaquettes qui oscillent entre 12 000 et 4 000, GR. entre 4 500 000 et 3 200 000. Devant la reprise des hémorragies, des troubles de l'hémostase (TS > 10) puis TS = 7 30, signe du lacet ++ et de poussées de purpura sur les bras, on remet la dose d'androgène à 25 mg par jour.

Mai 1969

On constate une remontée des GR. au-dessus de 4 000 000 et des plaquettes au-dessus de 10 000/mm³. Une augmentation à 30 mg par jour de Primobolan à la suite d'un purpura pétichéal sur les avant-bras et les jambes, qui a disparu spontanément, entraîne une nouvelle chute des cheveux et une raucité de la voix. On repasse à 25 mg par jour de Primobolan qui semble être la dose minimum la plus efficace sans troubles secondaires.

Janvier 1970

Epistaxis arrêtée par application locale de thrombase.

Plaquettes = 5 000/mm³.

Février 1970

Absence de saignement et d'ecchymoses, mais les plaquettes restent à 6 000/mm³ et le TS diminue. Le traitement est de 25 mg par jour de Primobolan.

OBSERVATION B

- Chantal M ..., née le 29.08.1944.

Début clinique

En décembre 1961, apparition d'une anémie s'accompagnant d'une asthénie marquée et d'une dyspnée d'effort. La numération formule sanguine du 19.06.62 montre des GR. à 3 000 000 et GB. à 5 800/mm³ malgré un traitement par la vitamine B12 et le fer. La moëlle est normale.

Antécédents

- Eczema lors de la première année.
- Exérèse chirurgicale d'un pouce surnuméraire à droite à l'âge de deux ans.
- Utilisation du trichloréthylène une heure par semaine pour le nettoyage.

Première hospitalisation à l'hôpital BROUSSAIS le 18.08.62 pour anémie

L'examen clinique est négatif. Les GR. 2 744 000, les GB. 5 000 dont 60 % de polynucléaires neutrophiles le 18.08.62 et 28 % le 27.08.62 et les plaquettes à 80 000/mm³.

La moëlle est riche avec 46 % d'erythroblastes. On invoque une origine toxique par le trichloréthylène et on traite par des transfusions ce qui fait remonter le chiffre à la normale.

Chantal sort le 01.09.62 en bon état général.

Nouvelle hospitalisation le 9.10.62

Examen clinique

On note une asthénie importante, une paleur et des gingivorragies.

Examens complémentaires

Le 9.10.62 GR. = 2 640 000, GB. = 4 800, plaquettes = 100 000.

Une splénectomie est effectuée le 11.12.62 par le Docteur POILLEUX qui enlève une petite rate histologiquement normale.

La splénectomie est suivie d'une remontée transitoire des plaquettes à 380 000 et d'une petite erythroblastose entre 5 et 10 %. Il n'y a pas de modification des chiffres erythrocytaires et leucocytaires.

Dans les mois suivants sous corticothérapie à faible dose, le chiffre plaquettaire se maintient autour de 150 000 et la malade mène une vie normale. La corticothérapie est arrêtée en septembre 1963.

Elle reçoit quelques transfusions en 1964 et 1965 du fait d'une anémie autour de 2 500 000.

Hospitalisation dans le service le 26.04.65

Examen clinique

- Devant l'association :

- . d'une insuffisance médullaire chronique
- . d'un pouce surnuméraire droit et d'un pouce gauche bas implanté
- . d'une pigmentation cutanée diffuse au niveau de l'omoplate, du coude et de la fesse gauche
- . d'une petite taille (1,52 m)
- . d'un quotient intellectuel bas
- . d'un petit souffle mésosystolique 2/6 d'organicité discutable, on invoque la possibilité d'une maladie de FANCONI, à début tardif malgré l'absence d'antécédents familiaux.

Examens complémentaires

Le 22.04.65 GR. = 2 560 000, GB. = 23 % de neutrophiles.

- Fer sérique à 215 μ /100 ml.
- Coefficient de saturation = 0,9
- Moëlle 32,5 % d'erythroblastes
- Index sidéroblastique 51, pas de sidéroblastes en couronne.
- Test au Desféral 4,9 mg/jour.
- Test de Coombs négatif.
- Pas d'issoagglutinines.

Hospitalisation le 12.08.65

à l'occasion d'une stomatite fusospirillaire.

On entreprend un traitement par le Primobolan, à raison d'une IM par semaine.

Une étude isotopique est faite par Monsieur le Professeur NAJEAN qui confirme l'insuffisance médullaire modérée. Fer 59 $T/2 = 2,5$ h. Incorporation globulaire de vitesse normale mais maximum à 65 %. Fixation d'emblée d'une quantité importante de fer par le foie. La durée de vie des hématies au Chrome 51 en auto-transfusion est de 18 jours.

On retrouve à l'U.I.V. une dilatation pyelocalicielle et du tiers inférieur de l'uretère droit. Ces anomalies ne s'accompagnent pas d'altérations fonctionnelles rénales. La malade est opérée dans le service de Monsieur le Professeur COUVELAIRE d'un uretère rétro-cave dont les suites opératoires furent simples.

Evolution

De septembre 65 à décembre 68, Chantal est suivie régulièrement. Les hématies varient entre 2 170 000 et 4 150 000, les globules blancs entre 2 600 et 6 400. Les plaquettes sont supérieures à 100 000/mm³. On passe à 100 mg/jour de Primobolan.

Hospitalisation le 22.12.68

pour ictère avec troubles digestifs. Pas de notion d'épidémie. Aucune injection n'a été faite depuis plus d'un an. La dernière transfusion était en avril 1967. Chantal reçoit actuellement 75 mg/jour de Primobolan (3 comprimés).

Examens complémentaires

Signes rétentionnels

- . bilirubine 72 mg/l
- . phosphatases alcalines 8,7 U

Signes de cytolyse

SGOT = 67 U SGPT = 160 U

Signes d'insuffisance hépatique

- . prothrombine 76 %

Signes d'inflammation

augmentation modérée des γ G globulines, plus discrète de la γ M globuline et une diminution de l'albumine.

On n'a pu incriminer formellement le Primobolan étant donné le peu de signes de cholestase, et les quelques anomalies en faveur d'une atteinte cellulaire.

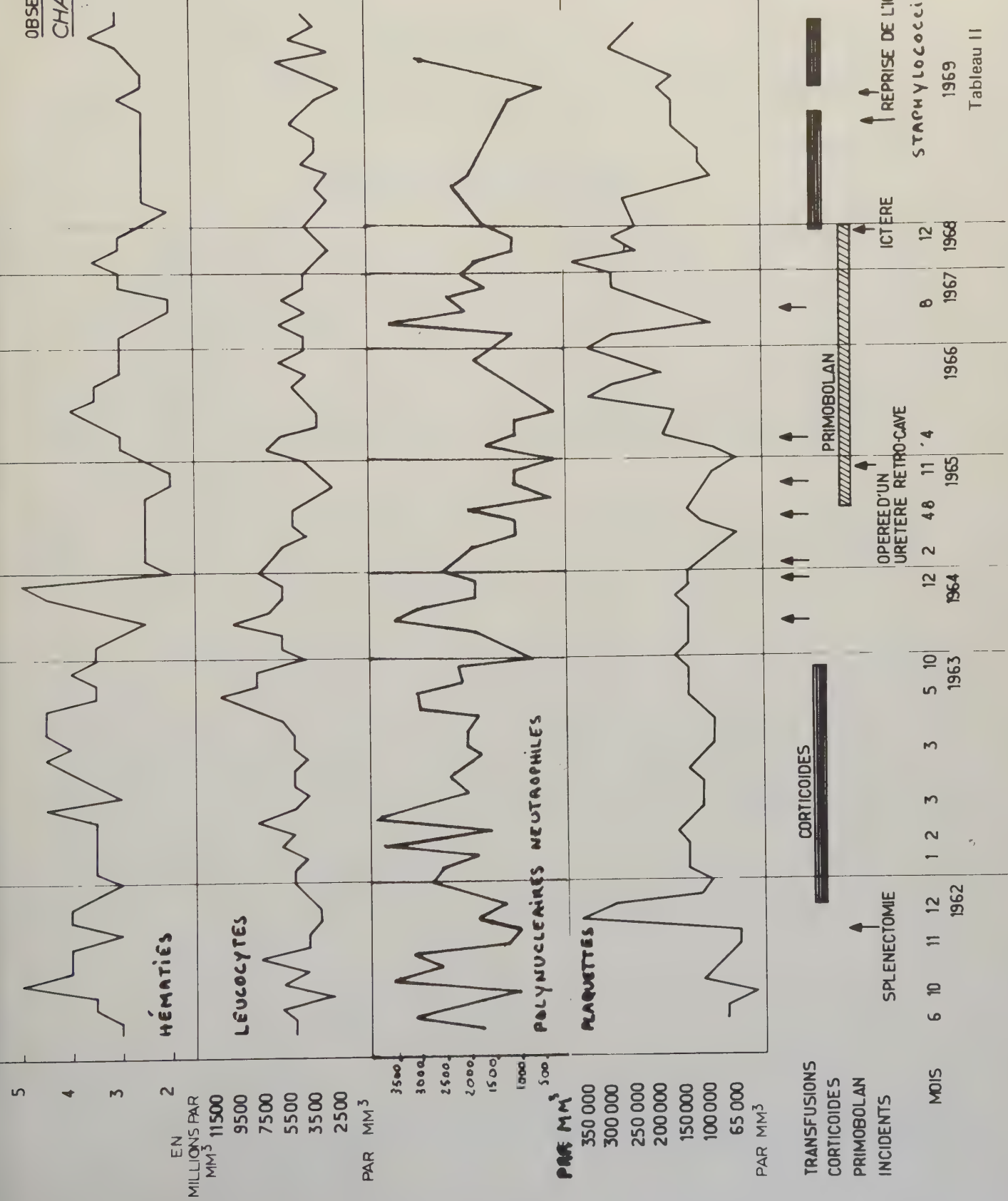


Tableau II

On arrête le Primobolan et on donne 30 mg de Solupred par jour jusqu'au 15.02.69, puis on diminue progressivement jusqu'à l'arrêt complet le 1.03.69.

L'ictère a disparu progressivement. Les transaminases ne sont redevenues normales que fin janvier 1969.

Les phosphatases demeurent à 17,5 U.

Sur le plan hématologique, l'arrêt du Primobolan n'a pas entraîné de majoration de l'anémie Hb = 8,6 g le 23.12.68 et Hb = 10,1 g le 27.02.69.

Clearance de la créatine endogène

Dates	28.01.69	27.02.69
Créatines sériques (mg/l)	8	8
Créatines urinaires (g/24h)	0,86	1,20
Urée sanguine (g/l)	0,20	0,40
Clearance corrigée	95 ml	135 ml

Evolution

Le 12.01.69 la malade présentait un état fébrile avec toux amenant la découverte d'un foyer parenchymateux de la partie moyenne du champ droit qui s'avéra être une staphylococcie pulmonaire.

Le traitement par céphaloridine et gentamycine amène une guérison clinique rapide, mais une image excavée persistera longtemps sur les clichés nécessitant de poursuivre le traitement jusqu'au 14.02.69. A cette date, les staphylocoques ont disparu de l'expectoration, mais la présence d'un entérobacter fera prescrire gentamycine et colimycine jusqu'au 01.03.69. A cette époque, l'image radiologique a pratiquement disparu. La malade sort du service sans traitement androgénique.

Hospitalisation le 17.04.69

pour reprise du subictère conjonctival depuis le 14.04.69.

Examen clinique

On note :

- . un état général bien conservé
- . un prurit
- . des urines foncées et selles décolorées
- . une hépatomégalie de volume constant de consistance ferme et légèrement douloureuse.

Examens complémentaires

Signes rétentionnels

- . bilirubine 76 mg/l
- . Phosphatases alcalines 24 U
- . sels et pigments biliaires dans les urines

Signes de cytolyse

- SGOT = 120 U SGPT = 160 U
- . fer sérique 195/100 ml

Syndrome d'insuffisance hépatique

- . BSP 70 % à 45' et 89 % à 90'

Syndrome d'inflammation net

La reprise du syndrome après quatre mois d'arrêt du Primobolan semble éliminer l'hypothèse d'une cholostase intra-hépatique due à l'androgène. On peut penser à une hépatite virale.

Le traitement est de 40 mg de Prednisone par jour.

La laparoscopie du 03.04.69 a montré un foie modérément augmenté de volume. La capsule est blanche : image de glissonite.

Tests hépatiques

Dates	22.12.68	17.01.69	23.1	4.2	17.4	2.5	8.5	15.5	4.6
Bilirubine (mg/l)	72	42	51	20	76	26	12	-	7
Phosphatases Al.	8,5	N	23	14,5	24	7	13	8,5	8,5 en UB
Phosphatases Ac.	N	N	N	N	N	N	N	N	N en UB
Sels et pigments biliaires	0	0	0	0	+++	0	0	0	0
SGOT	67	90	N	N	120	N	N	N	37
SGPT	60	90	38	N	160	36	45	38	67
Fer sérique (/ml)	-	-	-	-	195	250	290	-	270
Prothrombine	76	100	-	-	89	68	-	-	-
Tests de flocculations	+	N	N	N	+++	++	++	N	N

Evolution

14.05.69

Sensation de brûlures épigastriques et oesophagiennes surtout à la prise des médicaments. La radio gastro-duodénale est normale.

30.05.69

Taches de pityriasis versicolore sur le tronc et un papillome verruqueux sur la joue gauche.

4.05.69

Hépatomégalie douloureuse.

• BSP 100 % à 15'

70 % à 45'

8 % à 90'

La malade est décédée chez elle le 12.06.69 des suites d'une septicémie.

OBSERVATION C

- Philippe C... né le 6 juin 1958.

Entre dans le service le 18 juin 1969 pour une exploration hématologique chez un enfant qui présente des ecchymoses faciles depuis l'âge de 18 mois.

Antécédents

- Né au 8ème mois (poids de naissance = 2,400 kg)

- Parents en bonne santé.

Examens cliniques

- Enfant petit pour son âge 1,30 m et maigre 22 kg. paraissant intellectuellement un peu en retard.

- Malformations congénitales au niveau des pouces avec à droite une implantation basse et un embryon de pouce à gauche implantation basse avec atrophie de l'éminence thénar et absence d'opposition du pouce.

- Il existe un enfouissement de la verge.

- Taches café au lait sur la partie antérieure et postérieure du thorax.

- Ecchymoses multiples au niveau du dos, des bras, des cuisses et des jambes.

- Le reste de l'examen est négatif.

Examens complémentaires

La NF. du 12.06.69 montre l'existence d'une thrombopénie à 34 000/mm³.

GR. = 3 620 000 et GB. = 6 400 dont 53 % de polynucléaires.

Les radiographies du squelette montrent :

- au niveau de la main droite :

• absence du noyau scaphoïdien au carpe

• au niveau du pouce : deux phalanges et un vrai métacarpien avec noyau épiphysaire distal mais agénésique.

- la présence de côtes cervicales.

- l'existence de deux images anormales cerclées déformant l'extrémité supérieure du péroné droit.

- UIV du 24.06.69 montre l'existence d'un rein droit doublé par une ectopie croisée du rein gauche.

- Fer sérique = $140 \text{ } \gamma / 100 \text{ ml.}$

- Capacité totale = $400 \text{ } \gamma / 100 \text{ ml}$

- Coefficient de saturation = 35 %

- VS = 10 - 28

- Azotémie = 0,35 g/l et glycémie = 0,85 g/l

Conclusion

Enfant présentant :

- des malformations somatiques (reins et pouces)
- un retard staturo-pondéral
- un QI un peu bas
- des taches pigmentaires café au lait
- une thrombopénie

Tous ces signes font penser à une maladie de FANCONI, bien que l'atteinte hématologique ne porte que sur la lignée mégacaryocytaire et qu'aucune anomalie familiale n'a été retrouvée par l'interrogatoire des parents.

L'enfant est sortie le 27 juin 1969.

Evolution

Un traitement par le Primobolan est entrepris à raison de 50 mg une semaine sur deux.

Septembre 1969

- Toujours des ecchymoses (plaquettes = $20\ 000/\text{mm}^3$)
- Troubles urinaires à type de mictions impérieuses.
- Il a grandi de deux centimètres et grossi de 2,400 kg.
- Il reçoit à présent 50 mg de Primobolan deux fois par semaine un mois sur deux

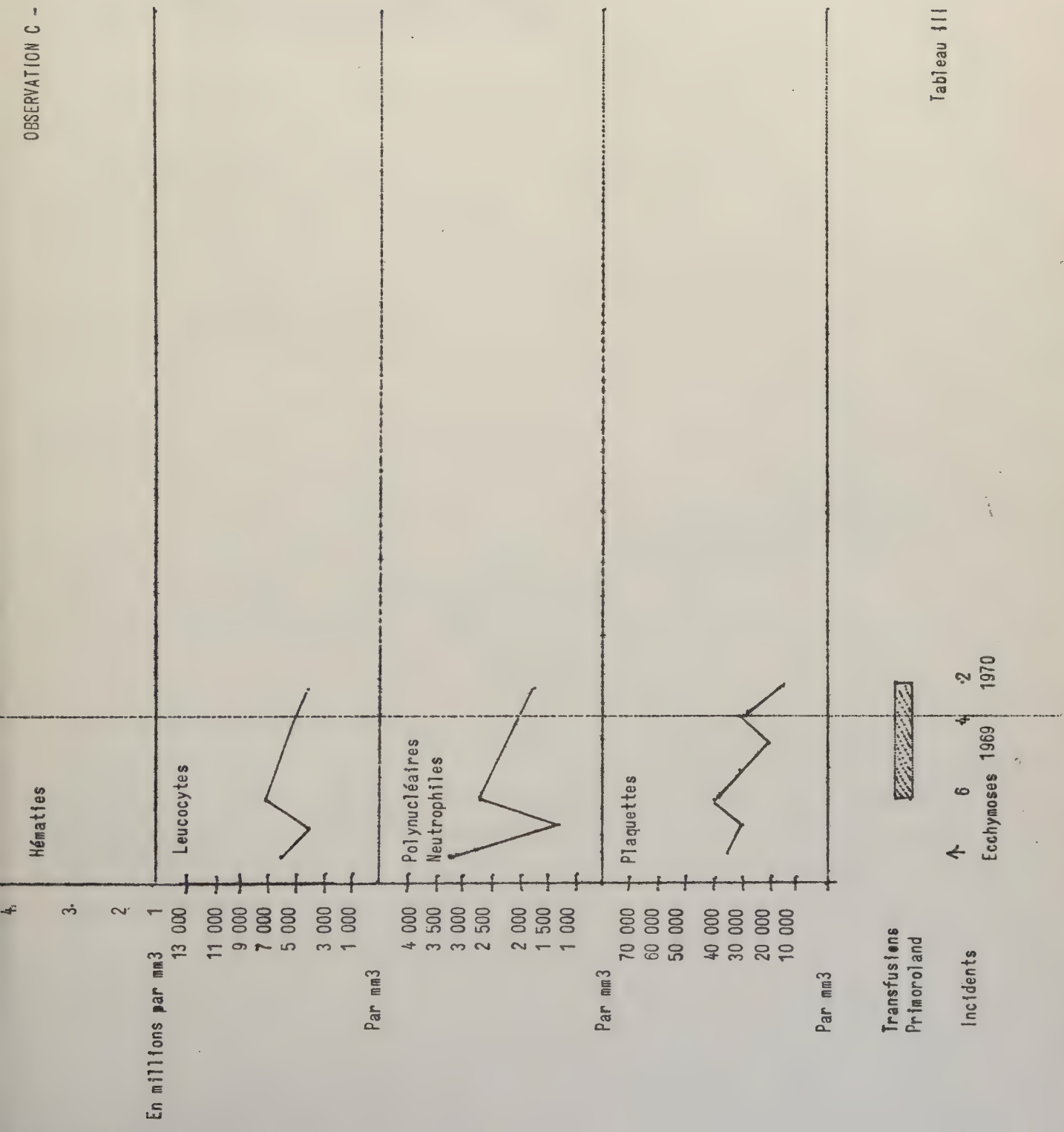
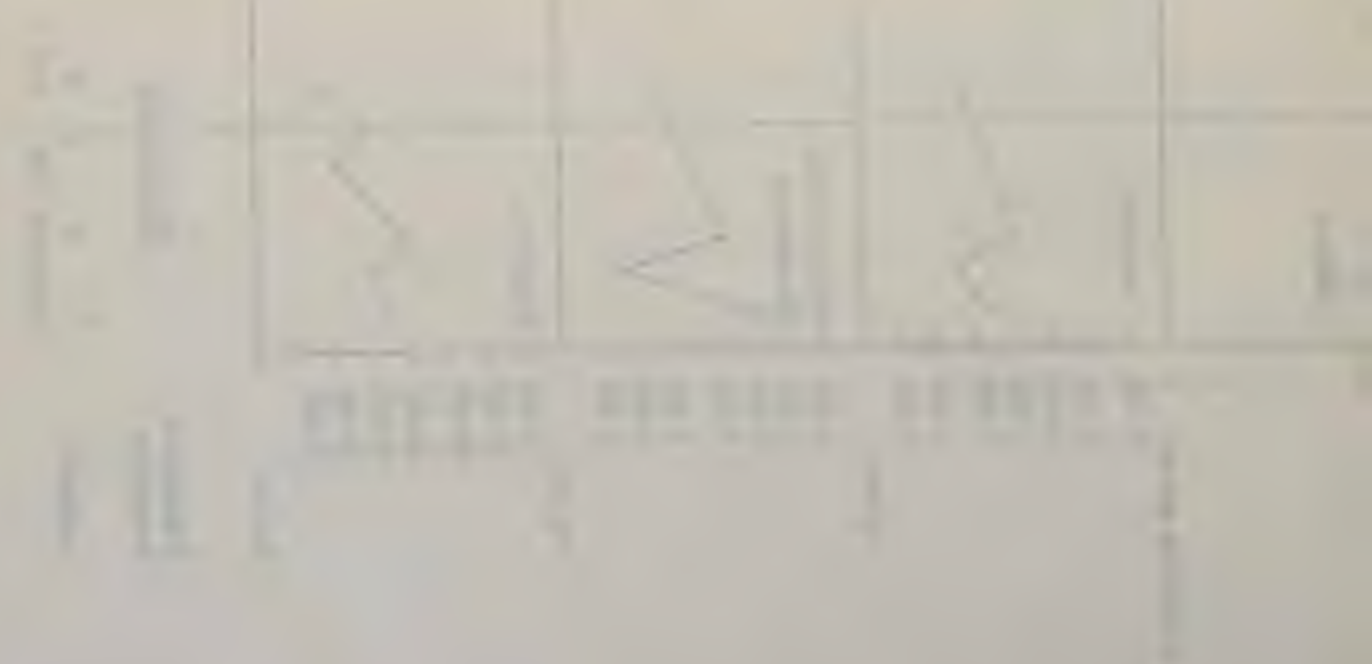


Tableau III



Décembre 1969

- Troubles du transit (diarrhée et constipation)
- Plaquettes = 30 000/mm³

Février 1970

- Etat stationnaire, même traitement.

oOo

II - CONSTATATIONS FAITES SUR LES TROIS OBSERVATIONS

A - Le diagnostic de maladie de FANCONI repose sur les données précises qui sont récapitulées au tableau IV

B - L'étude hématologique des trois cas présentés sera faite en se référant aux critères suivants :

- les lignées sanguines,
- les troubles de l'hémostase,
- les myelogrammes et biopsies médullaires,
- les examens isotopiques et
- les accidents secondaires du traitement.

Dans les observations (A et B) le traitement initial par les seuls corticoides (4 mois pour A et 12 mois pour B) n'a pas entraîné de résultats importants, si ce n'est un maintien des résultats antérieurs au traitement. Des transfusions ont été nécessaires pour compenser les pertes en hématies et en plaquettes. Dans l'observation B la malade a subi une splénectomie qui n'a entraîné qu'une remontée transitoire des plaquettes.

1° - Les lignées sanguines

Action sur les hématies

L'institution d'un traitement continu et à forte dose, ici par le Primobolan, nous montre que l'efficacité du traitement n'apparaît qu'au bout de 4 mois pour l'observation (A), avec des résultats remarquables et durables avec un recul de plus de 4 ans. Le taux d'hémoglobine se maintenant autour de 13 g/100 ml au lieu de 6,29 g/100 ml avant le traitement.

Tableau IV

DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE FANCONI

DANS LES CAS OBSERVES

<u>OBSERVATIONS</u>	A	B	C
• Début clinique			
- asthénie, pâleur	+	+	
- hémorragies		+	+
• Signes cliniques			
- pigmentation	+	+	+
- hypotrophie staturo-pondérale		+	+
- Malformations :			
Pouces	+	+	+
Reins		+	+
• Signes hématologiques			
- anémie	+	+	
- Leucopénie	+		
- Thrombopénie	+	+	+

Dans l'observation B après cinq mois de traitement, le résultat est médiocre : le taux d'hémoglobine passant de 10 g/100 ml à 12,6 g/100 ml, mais avec une rechute du taux à 8,3 g/100 ml après 24 mois de traitement et arrêt de celui-ci à cause d'un ictère; par la suite, sous corticothérapie, ce taux se maintiendra à 10,4 g/100 ml.

Dans l'observation C le recul étant peu important, on ne peut que constater un maintien du taux d'hémoglobine aux environs de 11 g/100 ml après six mois de traitement.

Action sur les leucocytes et les polynucléaires

De même que pour les hématies, les résultats ici ne sont sensibles qu'après plusieurs mois de traitement.

Dans l'observation A, on note une augmentation légère mais constante des leucocytes passant de 3 000 à 6 000/mm³. L'augmentation des polynucléaires neutrophiles est plus démonstrative avec un nombre passant de 500 à 2 000/mm³.

Dans l'observation B, au contraire, il y a une diminution des leucocytes de 5 500 à 3 500/mm³ après trois ans de traitement. Le nombre des polynucléaires neutrophiles est passé de 1 000 à 2 000 au cours des deux premières années du traitement, puis on remarque une diminution à 1 000/mm³ après l'arrêt de celui-ci. On note donc que malgré la diminution apparente des leucocytes, le taux des polynucléaires neutrophiles a nettement augmenté.

Dans l'observation C, le taux de leucocytes se maintient à 5 000/mm³, alors que les polynucléaires neutrophiles varient entre 3 300 et 1 000/mm³.

Pour ces trois cas, on constate que l'on obtient des résultats favorables quant à l'évolution des polynucléaires neutrophiles et médiocre pour les leucocytes, ceci aux dépens des lymphocytes.

Action sur la lignée mégacaryocytaire.

L'action des androgènes dans l'observation A montre la disparition des signes hémorragiques, malgré le peu d'augmentation du nombre des plaquettes. Après un an de traitement, il y a une chute importante des plaquettes qui correspond d'ailleurs avec une tentative de réduction de la dose de Primobolan, avec en plus la reprise des signes hémorragiques (ecchymoses, épistaxis, poussée de purpura, furoncle hémorragique); signes qui disparaissent progressivement avec la reprise de la dose antérieure d'androgènes, le taux des plaquettes par contre n'augmentant pas.

L'observation B montre une augmentation nette (150 000 à 250 000/mm³) après sept mois d'androgénothérapie. A l'arrêt du traitement, à la suite d'un ictère, il y a chute des plaquettes puis une remontée progressive sous corticoides uniquement. A noter qu'au début de sa maladie, cette patiente avait eu pendant un an un traitement continu par les corticoides avec un taux de plaquettes invariable à 150 000/mm³.

Le Primobolan a peu d'action sur les plaquettes dans l'observation C, leur nombre reste inférieur à 40 000 avec encore des signes hémorragiques (ecchymoses), mais le recul n'est pas encore assez suffisant.

Dans nos observations, l'action des androgènes est notable pour la diminution des signes hémorragiques, mais presque inexistante quant à l'augmentation des plaquettes, sauf dans l'observation B.

2° - Action sur l'hémostase

Dans les trois observations, il existe des troubles importants de l'hémostase. Les thromboelastogrammes révèlent une augmentation constante de r, k, et une diminution constante de l'amplitude maxima (am). Le temps de coagulation est presque toujours allongé. La consommation de prothrombine est toujours anormale. Le temps de saignement est augmenté, sauf dans l'observation B. La rétraction du caillot et la fragilité vasculaire sont anormales dans l'observation A, normales pour les observations B et C.

L'évolution est consignée sur les tableaux V et VI.

L'étude du fer sérique a peu d'intérêt, car de nombreux facteurs interviennent, par exemple : les troubles de maturation de la lignée rouge au niveau de la moëlle et les transfusions sanguines répétées.

- B I L A N D E L' H E M O S T A S E -

DATES	r	k	r + k	am	Fragi. vascul.	TS Duke	Rétrac. du caillot	TC	Temps de quick	Consom. de prothr- ombine	Fibri- nogène g/l	Plaquettes	OBSERVATION A VALERIE
14.8.65	27,5	21	48,5	37	+	8'	±	7'30	70%	21"30	3,6	33 000	
6.9.65	33	21	54	36,5	NOR	>10'	-	10'	70%	19"	3,4	11 200	
16.8.66	24	43	67	27	NOR	9'	±	NOR	57%	15"	2,7	27 000	
21.4.67	19,5	43	52,5	25	±	>10'	-	8'	80%	16"	2,5	NF	
21.12.67	22	29	51	31	±	11'	-	11'	80%	17"	3,3	8 000	
													OBSERVATION C PHILIPPE
20.6.69	22,5	13	35,5	39	NOR	11'	+	10'30	100%	16"	2,2	32 000	
3.2.70						10'						15 000	

Tableau V

- B I L A N D E L' H E M O S T A S E -

DATES	r	k	r + k	am	Fragi. vascul.	TS Duke	Rétrac. du caillot	TC	Temps de quick	Consom. de prothr- ombin	Fibri- nogène g ¹	Plaquettes	OBSERVATION B CHANTAL M
28.8.62	20	18	38	50	NOR	NOR	++	9'	72%	18"30	4,4	80 000	
11.10.62	60	48	108	50	NOR	> 10'	++	10'	100%	20"30	3,9	35 000	
25.10.62	23	15	38	48	NOR	NOR	++	NOR	60%	14"45	3,7	130 000	
5.11.62	16	12	28	45	NOR	NOR	++	NOR	68%	20"5	2,8	90 000	
17.12.62	32	14	46	60	NOR	NF	++	NF	63%	45"	6,1	306 000	
27.12.62	37	13	40	60	NOR	NOR	++	11'	63%	NF	4,1	115 000	
17.1.63	20	9	29	56	NOR	NOR	++	12'	72%	14"	4,8	140 000	
21.3.63	32	18	50	44	NOR	NOR	+	8'	100%	21"	6,2	NF	
25.6.63	22	14	36	62	NOR	NOR	+	8'	100%	37"	5,2	170 000	
10.4.64	29	12	41	55	NOR	NOR	++	NOR	70%	40"	5	140 000	
12.8.65	23,5	13	36,5	61	NOR	NOR	++	10'	70%	56"	6,7	NF	
24.9.65	20,5	9,5	30	61	NOR	NOR	++	7'	100%	40"	4,3	NF	
28.4.65	23	6	29	56	NOR	NOR	++	NF	70%	70"	3,7	176 000	

Normalement : r { 14 à 20 mm }
 k { 5 à 7 mm }
 r + k { 20 à 28 mm }
 am { 54 à 64 mm }

am : amplitude maxima

Tableau VI

Dans les trois observations, on retrouve une augmentation de fer sérique et une augmentation du coefficient de saturation.

OBSERVATION A

Dates	10.3.65	6.9.65
Fer sérique (γ / 100 ml)	250	190
Capacité totale (γ / 100 ml)	420	280
Taux de saturation	59 %	68 %

OBSERVATION B

Dates	20.4.69	2.5.69	10.5.69	4.6.69
Fer sérique (γ / 100 ml)	195	250	290	270
Capacité totale (γ / 100 ml)	260	310	300	290
Coefficient de saturation	75 %	81 %	96,5 %	93 %

3° - Action sur le myelogramme et la biopsie médullaire

OBSERVATION A

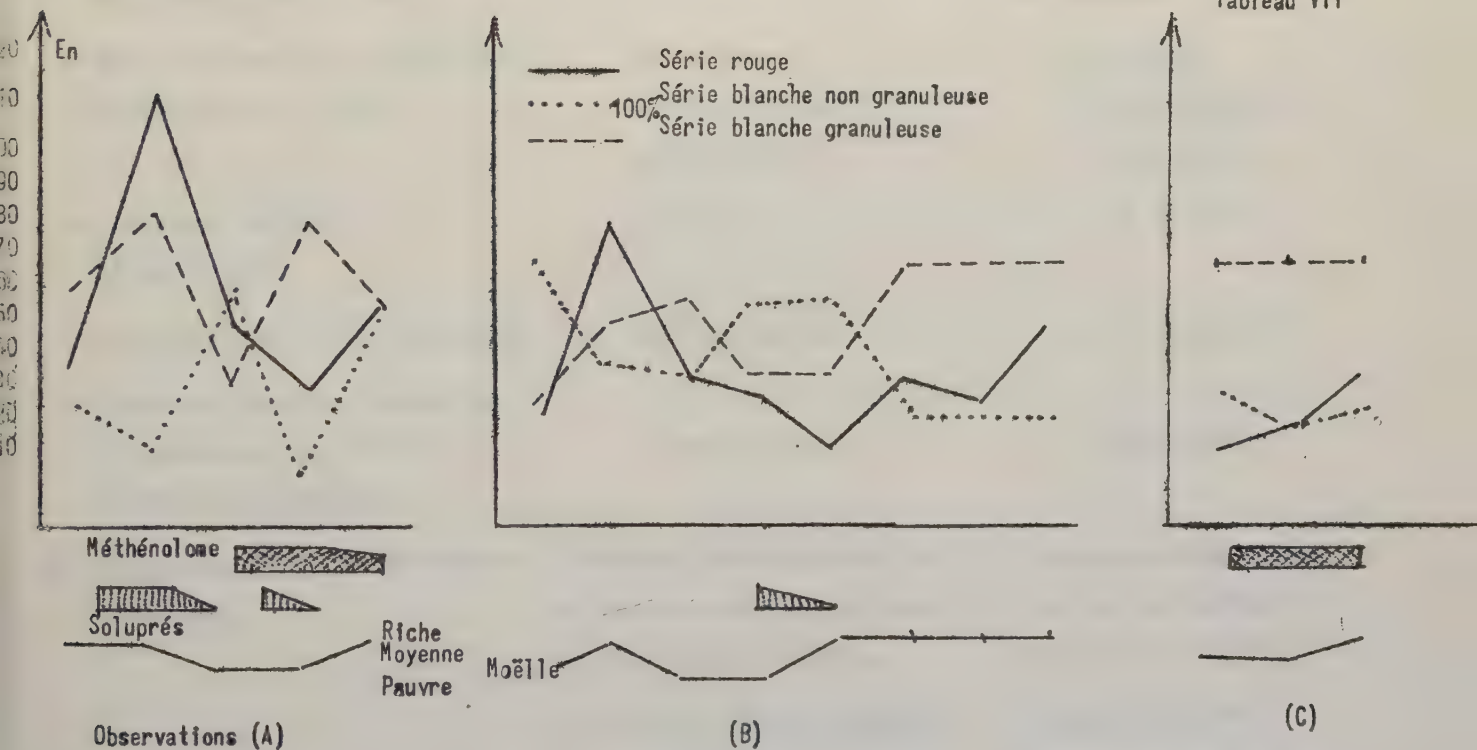
La moëlle est très riche en éléments de la lignée erythroblastique qui représente un taux supérieur à 52 %. Dans la lignée blanche granuleuse, on note une augmentation des myeloblastes à 10 % dans les premiers mois, puis retour à un taux normal. On constate une augmentation nette des lymphocytes et des monocytes dans la série blanche non granuleuse.

La biopsie osseuse a montré une moëlle pauvre avec une adiposité importante et un amoindrissement des éléments hématopoïétiques.

OBSERVATIONS B et C

La moëlle est riche pour B de 46 % d'erythroblastes, le reste étant normal pour les deux observations. (tableau VII)

Myelogrammes



4° - Les examens isotopiques

Exploration in vivo par le Fer 59 et le Chrome 51

Nous pouvons suivre, grâce aux examens isotopiques, l'évolution de la maladie dans les observations A et B.

<u>OBSERVATION A</u>	16.09.65	2.01.68
1) Sidérémie (mg/l)	1,4	2,75
Volume plasmatique (ml)	1203	1480
globulaire (ml)	340	700
total (ml)	1543	2180
2) Stabilité en cours d'épreuve	chute de 8% de l'hématocrite en 14 jours	Hématocrite stable à 34 %
3) Cinétique du fer	triple courbe exponentielle	double exponentielle
- décroissance plasmatique		de pente normale
- incorporation globulaire	maximum 8 %	maximum 62 %
		mais vitesse normale
- compartiments intermédiaires du métabolisme du fer	effondrés	et cassure précoce. un peu inférieur à la normale.
- taux d'hémoglobine réellement synthétisé par jour	0,3 g/jour 0,006 g/kg/jour 0,18 g/l/jour	4 g/jour 0,075 g/kg/24h 1,8 g/l/24h
- hémolyse calculée périphérique.	3,7 %	2 %
- mouvements vers les réserves	0,27 mg/kg/jour	0,15 mg/kg/24h
- réserves totales labiles si l'équilibre est obtenu en l'absence d'hémolyse.	incalculable	incalculable
4) Interprétation des décomptes externes.	fixation très médiocre de la radio activité par les os, libération totale.	fixation normale par les os, libération complète et rapide.
	l'essentiel de la radioactivité est fixé par le foie sans libération secondaire.	fixation un peu excessive par le foie avec libération incomplète.
		discrète sequestration secondaire au niveau de la rate.

5) Durée de vie des hématies mesurées directement par le chrome 51	Iso transfusion 15 jours (pertes de 3,5 %/24h)	Auto-transfusion 19 jours (pertes de 2,4 %/24h)
6) Conclusion	Troubles purement quantitatifs de l'erythropoïèse : aplasie presque totale. On en retrouve pas de signes de trouble de maturation, les pertes sont au moins en partie dues à des hémorragies, car on ne retrouve pas d'augmentation secondaire de la radioactivité au niveau de la rate aux décomptes externes. Résultats presque normaux, la moëlle est riche et le fonctionnement erythroblastique est normal, on remarque cependant une petite hémolyse périphérique (ici de siège splénique) une persistance de l'hy-persidéremie et des réserves un peu hautes.	

OBSERVATION B

12.08.65

1) Sidéremie (mg/l)	2,75
Volume plasmatique (ml)	1325
globulaire (ml)	528
total (ml)	1853
2) Stabilité en cours d'épreuve	hématocrite stable à 31 %
3) Cinétique du fer	
- décroissance plasmatique	double exponentielle à pente un peu lente $T/2 = 2,5h$
- incorporation globulaire	maximum 65 %, vitesse normale
- compartiments intermédiaires du métabolisme du fer	un peu diminués de volume. Environ 2/3 des chiffres normaux.
- taux d'hémoglobine réellement synthétisé par jour	4,2 g/jour 0,11 g/kg/jour 2,25 g/l/jour
- hémolyse calculée périphérique	2,3 %
- mouvements vers les réserves	0,16 mg/kg/jour
- réserves totales labiles	545 mg

- | | |
|--|---|
| 4) Interprétation des décomptes externes | fixation par les os un peu inférieure à la normale, mais libération totale et rapide. |
| 5) Durée de vie des hématies mesurées directement par le chrome 51 | auto-transfusion
18 jours (hémolyse de 2,6 % par jour) |

Dans l'observation A, l'analyse des deux explorations par le Fer 59 à trois années d'intervalle nous permet une étude comparative des résultats après androgénothérapie.

L'exploration du 16.09.65 nous montre des signes typiques d'aplasie avec une cinétique du fer très perturbée.

- la décroissance plasmatique se traduisant par une triple courbe exponentielle
- une incorporation globulaire du fer très effondrée avec un maximum à 8 %.
- un taux d'hémoglobine synthétisé par jour de 0,3 g/jour, et une fixation médiocre de la radio-activité par les os, alors qu'elle est augmentée au niveau du foie sans libération secondaire.

Après un traitement par les androgènes, on constate la normalisation presque complète des signes d'aplasie.

- la décroissance plasmatique se fait par une double exponentielle de pente normale.
- l'incorporation globulaire est de 62 % au maximum mais avec une cassure précoce.
- le taux d'hémoglobine synthétisée est de 4 g/jour.

Il y a une fixation normale par les os, mais il persiste une fixation un peu excessive par le foie avec libération incomplète et discrète sequestration secondaire au niveau de la rate.

La durée de vie des hématies est passée de 15 à 19 jours. Les critères isotopiques suggèrent que l'erythropoïèse induite par l'androgénothérapie est qualitativement anormale. On constate dans les deux observations :

- une hémolyse précoce
- une erythropoïèse ectopique splénique

L'exploration isotopique nous permet de voir qu'avant tout traitement par les androgènes, la maladie de FANCONI se manifeste au niveau de l'erythropoïèse par des troubles purement quantitatifs. L'androgénothérapie répare l'anémie, mais la rançon est une erythropoïèse qualitativement anormale. On remarquera aussi la légère augmentation de la durée de vie des hématies passant de 15 à 19 jours dans l'observation A.

5° -- Les accidents secondaires

- Dans l'observation A, on note l'apparition d'une raucité de la voix avec des doses de Primobolan supérieures à 25 mg/jour. Cette modification de la voix disparaissant rapidement avec une dose quotidienne de 25 mg.

- Dans la même observation, on observe un certain degré de virilisme (présence de favoris).

- Dans les observations A et B, on remarque l'apparition d'un ictère, ayant régressé rapidement en quelques jours pour A, alors que l'atteinte pour B était plus importante avec à la fois des signes de cholostase et d'altération cellulaire. L'ictère est apparu huit mois après le début du traitement pour l'observation A et après trois ans et demi pour l'observation B.

- Pour le cas B, malgré l'arrêt du Primobolan, on note une rechute de l'ictère quatre mois plus tard avec à la fois des signes de cholostase, d'inflammation et d'atteinte cellulaire.

- Il est difficile d'attribuer avec certitude cet ictère au Primobolan devant l'absence de signes de cholostase nets et la présence de signes d'inflammation et d'atteinte cellulaire. La reprise de l'ictère après un arrêt de quatre mois de l'androgénothérapie nous autorise à penser qu'il s'agit probablement d'un virus de rencontre agissant sur un foie déjà sensibilisé par les androgènes.

DEUXIEME PARTIE

RAPPEL DE LA MALADIE DE FANCONI

1° - HISTORIQUE

FANCONI en 1927 décrit (29) à la suite d'observations faites sur trois frères, une anémie à laquelle s'ajoute une hypotrophie staturo-pondérale, la présence de taches cutanées brunâtres, une insuffisance génitale et diverses malformations. Il concluait à "une anémie infantile familiale perniciosiforme de type spécial, à évolution léthale, survenant lors de la première poussée de croissance entre 5 et 7 ans, avec microcéphalie, hyperpigmentation cutanée brune, ecchymoses, hypoplasie des testicules, strabisme convergent et augmentation des reflexes tendineux, à côté d'un tableau hématologique perniciosiforme, sans signes d'augmentation de l'hémolyse".

En 1929, UEHLINGER (88) décrit un cas d'atteinte des trois lignées sanguines avec découverte à l'autopsie de malformations viscérales, urogénitales et pulmonaires.

En 1933, VAN LEEUVEN (89) décrit un cas de maladie de FANCONI ayant eu une splénectomie, entraînant une stabilisation malheureusement passagère avant l'issue fatale.

En 1938, WEIL décrit (93) les trois premiers cas français deux frères et un cas sporadique. L'un des deux frères recevra du Propionate de testostérone avec une nette amélioration clinique et une stabilisation des troubles hématologiques.

Depuis de nombreuses publications ont précisé la sémiologie et la génétique de cette maladie (2-3-11-18-30-39-41) et ses rapports avec d'autres cytopénies, par exemple la maladie de BLACKFAN-DIAMOND.

A partir de 1959, de nombreux travaux de SHAHIDI et DIAMOND ont montré l'action importante et bénéfique de l'androgénothérapie associée aux corticoides dans le traitement de la maladie avec des rémissions partielles, mais aussi parfois complètes; ce qui change complètement le pronostic qui était toujours fatal jadis et qui donne maintenant de grands espoirs. D'autres auteurs ont constaté les mêmes résultats positifs de l'androgénothérapie sur les anémies aplastiques tant acquises que congénitales.

L'étude par les radio-isotopes a montré les troubles quantitatifs de la maladie de FANCONI et l'action des androgènes sur l'erythropoïèse.

2° - CLINIQUE

Début clinique

La maladie se manifeste généralement entre six et huit ans, le plus souvent chez les petits garçons.

Il s'agit de troubles liés à des désordres sanguins :

- asthénie, pâleur, atteinte de l'état général, poussées fébriles inexpliquées et répétées.
- petites hémorragies (épistaxis, gingivorragies, ecchymoses).

L'examen clinique révèle des troubles du développement staturo-pondéral et la présence de malformations osseuses fréquentes.

Signes cliniques

Les signes cliniques sont nombreux et variés. Certains présentent par leur fréquence une importance dans la découverte puis l'affirmation du diagnostic.

1) La pigmentation

La présence d'une hyperpigmentation cutanée est un des signes que l'on retrouve le plus souvent dans la maladie de FANCONI. Elle se manifeste par des taches couleur café au lait d'un à cinq centimètres le plus souvent, parsemées au niveau des cuisses, des plis de flexion, de l'abdomen et des régions génitales. Parfois, il s'agit d'une hyperpigmentation généralisée.

L'apparition de cette pigmentation se fait souvent au cours de l'évolution de la maladie, parfois avant les troubles hématologiques, parfois en même temps. Des auteurs ont noté la présence de cette hyperpigmentation à la naissance (2-40-59-93-95).

2) L'hypotrophie staturo-pondérale.

L'hypotrophie est presque constante, parfois importante réalisant un véritable nanisme harmonieux.

3) Les malformations

a/. les malformations squelettiques

Elles sont les plus fréquentes surtout au niveau des membres supérieurs .

- anomalies du pouce
 - . absence ou atrophie uni ou bilatérale
 - . absence ou atrophie du premier métacarpien
 - . atrophie de l'éminence thénar
 - . pouce bifide ou surnuméraire

- au niveau des membres inférieurs

Le plus souvent, il s'agit de :

- . syndactylie des orteils
- . de pieds bots, de pieds plats
- . de luxation congénitale de la hanche.

- on signale aussi :

- . des anomalies vertébrales (scoliose)
- . des anomalies costales
- . des troubles de l'ossification de la voûte crânienne.

b/ les malformations rénales

Elles sont assez fréquentes :

- . absence d'un rein
- . ectopie rénale
- . rein en fer à cheval
- . hydronéphrose
- . uretère retro-cave.

c/ les malformations de l'appareil auditif

surdité seule ou avec des malformations anatomiques

- . du pavillon de l'oreille
- . du conduit auditif externe (imperforation)

d/ les malformations oculaires

- . strabisme interne et microphthalmie le plus souvent.
- . l'examen du FO peut montrer :
 - des hémorragies rétiniennes conséquence des troubles de l'hémostase
 - une pigmentation du FO (88)
 - un o d me papillaire secondaire à l'anoxie anémique.

e/ les autres manifestations viscérales

- appareil cardio-vasculaire

- . coarctation de l'aorte
- . persistance du trou de Botal
- . persistance du canal artériel
- . dysgen sie du septum atrial

- appareil digestif
 - mégadolichosigmoïde (20)
- appareil respiratoire
 - poumons anormalement lobés (88)

4) Les troubles endocriniens.

L'insuffisance génitale est souvent présente associée ou non à une atrophie ou ectopie testiculaire unilatérale ou bilatérale, chez le garçon.

5) Les troubles neuro-psychiques

Un retard psychique est parfois retrouvé. FANCONI avait noté dans ses premières observations une hyperreflectivité tendineuse.

3° - HEMATOLOGIE

La maladie de FANCONI réalise une aplasie médullaire constitutionnelle avec comme conséquence une pancytopénie sanguine.

L'anémie.

Il s'agit d'une anémie importante souvent bien tolérée cliniquement. Le taux d'hémoglobine est généralement diminué. C'est une anémie normochrome ou hypochrome (84). On retrouve parfois une anisocytose ou une poikilocytose. Les réticulocytes sont diminués. Le fer sérique est normal ou assez souvent augmenté, du fait d'une hémolyse précoce et ce en dehors de tout effet secondaire à d'éventuelles transfusions.

L'exploration isotopique par le Chrome 51 en iso-transfusion a montré que la durée de vie des hématies étaient de 15 à 17 jours.

De plus la survie des hématies des malades dans un organisme sain est normale, ce qui oriente vers une cause d'hémolyse extra globulaire.

Des auteurs ont décrit la présence anormalement élevée d'hémoglobine F (12-25-96).

La leucopénie

Elle est moins constante et atteint surtout les polynucléaires neutrophiles qui varient autour de 1 000/mm³ et parfois moins dans les atteintes graves.

La thrombopénie

Les plaquettes sont les plus touchées avec la lignée érythrocytaire. Le taux est souvent inférieur à 50 000/mm³. Il s'y associe des troubles importants de l'hémostase qui ne sont pas toujours en rapport étroit avec le nombre des plaquettes.

La moëlle osseuse

La moëlle est le plus souvent hypoplasique ou aplasique. Il est nécessaire de faire une ponction biopsie osseuse pour confirmer et préciser le résultat des ponctions sternales qui sont d'interprétation difficile du fait du manque d'homogénéité de la moëlle. Au début de la maladie, on constate fréquemment à la ponction sternale une moëlle très riche avec une densité importante des cellules de la lignée érythroblastique, alors que la biopsie osseuse est pauvre avec une adiposité importante et un amoindrissement des éléments hématopoïétiques.

Au niveau des autres organes hématopoïétiques

On ne constate pas d'hypertrophie du foie ou des ganglions. Certains auteurs (45-60) ont signalé une hypoplasie de la rate. L'épreuve au radio-fer 59 constate parfois à l'interprétation des décomptes externes que l'essentiel de la radioactivité est fixé par le foie sans libération secondaire. De même, après traitement par les androgènes, on constate une discrète sequestration secondaire au niveau de la rate. Des autopsies ont montré une érythropoïèse extra-médullaire au niveau du foie et de la rate (SHAHIDI ET DIAMOND).

4° - EVOLUTION

Avant l'introduction de l'androgénothérapie, la maladie évoluait de façon chronique plus ou moins capricieusement vers la mort en quelques années. La mort survenant au cours d'une hémorragie (digestive, méningée, cérébrale) ou d'une infection surajoutée (hépatite, septicémie). Avec les androgènes, on commence à obtenir des survies prolongées, dans de nombreux cas avec un traitement continu.

5° - PRONOSTIC

Il apparaît que l'évolution de la maladie n'est ni fonction de l'âge (25-58), du sexe (38-68), de l'étiologie (76), mais en partie fonction de la présence plus ou moins importante de malformations associées et surtout de la gravité de l'insuffisance médullaire (54-65).

Le pronostic semble d'autant plus grave que la pancytopenie est sévère et l'aplasie de la moëlle totale (54). Si elle est trop sévère, il n'y a pas de réponse au traitement. De même, d'après BLOOM et DIAMOND (12) un taux inférieur à 400 mg/100 ml d'hémoglobine foetale totale est un signe d'atteinte grave de la moëlle.

KILLANDER (54) remarque que la majorité des réponses favorables apparaît chez les malades ayant un taux supérieur à 1 % pour les réticulocytes, supérieur à 300/mm³ pour les granulocytes et supérieur à 10 000/mm³ pour les plaquettes.

Il semble que la présence de quelque activité hématopoïétique même faible soit le signe de pronostic le plus favorable (54-57-85). D'où l'importance de faire un diagnostic précoce pour trouver une moëlle encore capable de répondre à l'androgénothérapie.

6° - FORMES CLINIQUES

Les formes cliniques sont nombreuses et diverses du fait de la variété des signes cliniques avec de multiples malformations, du caractère familial de la maladie, retrouvé ou non et surtout de l'atteinte hématologique qui se manifeste parfois uniquement sur une seule lignée sanguine (lignée érythrocytaire ou mégacaryocytaire le plus souvent). L'évolution se fait dans certains cas sur un mode aigu ou subaigu.

7° - DIAGNOSTIC POSITIF

Il est facile si le tableau clinique est complet. On s'attachera surtout à retrouver une atteinte hématologique débutante avant ses manifestations cliniques, devant la présence de malformations (au niveau des poudres surtout), d'une pigmentation cutanée, du caractère familial de la maladie ou d'un retard staturo-pondéral. Les examens complémentaires rechercheront les malformations (UIV, FO, examen ORL) et préciseront l'atteinte hématologique (biopsie osseuse, épreuves isotopiques). Devant un éventuel retard psychique, un examen psychiatrique précisera le quotient intellectuel.

8° - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Il pose un problème difficile chez l'enfant au cours des aplasies préleucémiques de certaines formes de leucoses aiguës et dans les aplasies médullaires acquises dont on ne retrouve pas la cause toxique. Dans ce cas, le traitement par les androgènes précise le diagnostic car l'arrêt du traitement après un an provoque presque toujours une rechute en cas de maladie de FANCONI, alors que l'on peut espérer une guérison complète en cas de cause toxique.

En cas d'atteinte élective d'une lignée sanguine, le diagnostic peut se poser avec :

- Au niveau de la lignée rouge

- l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND; mais le début est très précoce et il n'y a pas de malformations.
- le syndrome d'hypotrophie staturo-pondérale et d'aplasie érythrocytaire décrit par J. BERNARD avec un blocage fixe de la maturation.

- Au niveau de la lignée blanche

- la neutropénie congénitale avec myelocytopénie et disparition des polymucléaires neutrophiles.
- l'agranulocytose familiale infantile décrite par KOSTMAN.
- la neutropénie familiale.

- Au niveau de la lignée mégacaryocytaire

- le purpura congénital thrombopénique avec mégacaryocytogénie, mais l'atteinte est précoce et grave.

En cas d'atteinte des trois lignées, la pancytopénie idiopathique chronique sans splénomégalie, diffère de la maladie de FANCONI par l'absence de malformations et son caractère sporadique.

9° - THERAPEUTIQUE

Longtemps, le traitement de la maladie de FANCONI ne fut que symptomatique et le reste encore dans les cas aigus.

Devant une atteinte grave, on répétait les transfusions de sang isogroupe, si possible frais pour avoir une action antihémorragique plus importante. De même, on donnait des suspensions d'hématies concentrées et des plaquettes fraîches (5-32).

Mais la fréquence des transfusions risque d'entraîner de graves inconvénients comme le risque d'une inhibition médullaire (8-27), d'une iso-immunisation, d'hémochromatose ou d'une hépatite.

La splénectomie : généralement elle donne peu de résultats (6-28-22). On observe quelques améliorations (64) lorsqu'elle est faite assez tôt quand la moëlle est encore riche et normale, mais souvent on est obligé de continuer les transfusions après (6-83).

Les corticoides : seuls ils donnent une stabilisation imparfaite ou aucun résultat appréciable, mais ils ont une importance notable dans leur association avec les androgènes.

Certains auteurs ont essayé la cobaltothérapie; les résultats sont difficilement interprétables et le traitement est jugé par beaucoup comme dangereux. On note un cas traité avec succès (43) par le stroncium.

Depuis l'introduction de l'androgénothérapie en 1959 par SHAHIDI et DIAMOND en association avec les corticoides, cette méthode a donné des résultats remarquables avec guérison complète sur plusieurs années dans les anémies médullaires acquises, mais aussi des résultats appréciables dans la maladie de FANCONI par un traitement au long cours.

TROISIEME PARTIE

I - MECANISMES D'ACTION DE L'ANDROGENOTHERAPIE DANS LES APLASIES MEDULLAIRES

A - Expériences sur l'animal

Des expériences faites par GORDON et CHARIPPER (42) en 1947 ont montré des modifications des lignées sanguines chez les animaux, grâce à des injections d'hormones.

Chez la ratte castrée l'administration de testostérone a provoqué une augmentation des érythrocytes (91), alors que les oestrogènes donnent une anémie (91) voire même une aplasie osseuse chez le chien (28).

L'injection de gonadotrophines augmente le nombre de globules rouges chez le rat et le diminue chez la ratte (91).

FRIED (33) a constaté que l'effet expérimental des androgènes chez les souris montre une action maximum de ceux-ci à la quatre-vingt sixième heure, ce qui contraste avec l'action retardée de plusieurs mois chez l'homme.

SCHAFFNER (77) a décrit chez l'animal des anomalies morphologiques des canalicules du foie avec la testostérone.

Les deux types d'androgènes virilisants et non virilisants ont le même effet chez la souris (63), et les cas rebelles à l'un des produits le sont à l'autre (13).

D'autres expériences faites sur la souris et le rat (26) montre que certains stéroïdes anabolisants comme l'oxymétholone, la dromostanolone et la méthénolone ont une plus grande activité érythropoïétique que la testostérone.

Les dernières expériences faites tendraient à montrer que les androgènes stimulent la formation d'érythropoïétine.

B - Exploration fonctionnelle humaine sous traitement

* Ces résultats montrant l'action des hormones mâles sur l'érythropoïèse chez les animaux encouragèrent SHAHIDI et DIAMOND (81) en 1959 d'entreprendre de donner de la testostérone chez des malades atteints d'anémies aplastiques. Plusieurs observations (48-49-50-51) avaient décrit l'action de la testostérone sur la lignée érythrocytaire, dans des traitements pour cancer avancé du sein et pour métaplasie myéloïde (70). Ils remarquèrent aussi une remission spontanée chez deux garçons commençant leur puberté avec l'apparition d'une poussée de croissance et le développement des caractères sexuels secondaires.

a) Modifications quantitatives sur les trois lignées sanguines

On constate d'abord une augmentation précoce et importante des réticulocytes (50-54-83-96), le plus souvent modérée et progressive, avec un maximum de 5 à 10 % en un à six mois. C'est un des premiers signes de l'efficacité du traitement (25-54-76-81-76). Il faut noter cependant que l'on peut trouver parfois une amélioration importante au niveau de la moëlle osseuse, deux à trois semaines avant l'apparition des réticulocytes dans le sang, cela dépend évidemment de l'atteinte initiale de la moëlle osseuse. Ensuite, on a une augmentation progressive du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite. Puis vers le deuxième mois, augmentation des globules blancs avec un maximum en deux à onze mois. L'augmentation des plaquettes vient ensuite entre le quatrième et le huitième mois, mais elle est plus rare.

L'effet des androgènes sur la lignée érythrocytaire est constant dans les anémies par troubles quantitatifs de l'érythropoïèse (9-13-50-52-54-56-65-66-84-76). Ceci est net en comparant les cas traités et non traités d'aplasies médullaires acquises et congénitales où l'on obtient des rémissions durables, grâce à l'androgénothérapie avec diminution puis arrêt des transfusions.

L'effet sur la lignée granuleuse est plus modeste (9-13-50-52-54-56-65-83-84) débutant vers le deuxième mois et maximum en 2 à 11 mois (96).

L'effet sur les plaquettes est très variable. Parfois nul (66), souvent modeste et lent, le maximum ne pouvant être atteint qu'au bout de 17 mois (25-54-65-83). Mais il existe une action certaine avec diminution des phénomènes hémorragiques et réapparition des mégacaryocytes dans la moëlle (74).

Un effet bénéfique sur les trois lignées est plus rares et surtout le fait des aplasies médullaires acquises (9-16-25-34-67-74-81-82).

b) Modifications qualitatives et action directe sur la moëlle

Les androgènes redonnent une activité érythropoïétique à la moëlle avec augmentation du nombre des proerythroblastes, des érythroblastes et des normoblastes basophiles (83-96). Plus tard, on remarque une augmentation moyenne des éléments myeloïdes et quelques fois des mégacaryocytes (76) avec une augmentation du nombre des mitoses (83). On constate un repeuplement médullaire avec hyperplasie normoblastique (74-96), que l'on retrouve aussi au niveau du foie et de la rate. Cela contraste avec l'inefficacité des androgènes sur les anémies par troubles qualitatifs médullaires (65-66).

Mais les androgènes induisent des troubles de la maturation érythropoïétique tels que :

- hémolyse précoce,
- érythropoïese ectopique splénique,
- augmentation de la lactico-deshydrogénase sérique d'origine globulaire,
- augmentation des protoporphyrines globulaires libres, que l'on constate par les examens isotopiques.

Plusieurs auteurs se sont attachés à démontrer ces anomalies qualitatives par d'autres méthodes :

- hyperchromie sans hyposiderémie (50-84),
- réticulocytose élevée sans signe d'hémolyse périphérique (83-50),
- taux excessif d'hémoglobine foetale (12-25-96),
- taux très augmenté de protoporphyrines globulaires libres contemporains du pic de réticulocytes (15-50-84).

BLOOM et DIAMOND (12) rapportent dans une série portant sur trente enfants atteints d'aplasies médullaires acquises que dix-sept des dix-huit malades qui sont morts avaient un taux d'hémoglobine foetale totale inférieur à 400 mg/100 ml, alors que onze sur douze des patients qui sont vivants ont un taux supérieur à 400 mg/100ml au premier examen. Ces résultats suggèrent que la concentration totale en hémoglobine foetale est un reflet de l'atteinte de la moëlle osseuse et un pronostic pour l'évolution de la maladie. Le taux d'hémoglobine foetale ne revient à la normale que lorsque la rémission est complète.

JACOBSON (46) note une augmentation du DNA dans les cellules de la moëlle osseuse qui précède l'apparition de nombreuses mitoses.

Une érythropoïèse extra-médullaire, au niveau du foie et de la rate, a été vérifiée par l'autopsie chez des malades ayant été traités par la testostérone (SHAHIDI et DIAMOND).

Tous ces troubles sont en eux-mêmes les témoins de l'action des androgènes sur la moëlle osseuse.

oOo

II - ACTION DIFFERENTIELLE DES ANDROGENES SUR LES APLASIES MEDULLAIRES

ACQUISES ET CONSTITUTIONNELLES.

Il a été remarqué (83) que les réticulocytes augmentent plus rapidement en cas d'aplasies congénitales. Par contre l'augmentation de l'hémoglobine est plus lente dans la maladie de FANCONI et plus rapide dans les aplasies médullaires acquises.

D'après divers auteurs (54-66-76-81-83-96), il ressort que les conséquences de l'arrêt du traitement ne sont pas les mêmes en cas d'anémie primaire ou secondaire. Des auteurs (25-54-75-76-82) ont obtenu des résultats très satisfaisants dans les aplasies acquises avec des rémissions de six mois à cinq ans après arrêt du traitement. Parfois, ils ont observé des rechutes (54-76-82), souvent dues à un traitement discontinu ou insuffisant. Dans le cas d'anémie de FANCONI, la rechute à l'arrêt du traitement ou à la suite d'une androgénothérapie à faible dose est presque constante (54-66-76-83-96). Rares sont les observations qui constatent une amélioration durable après l'arrêt du traitement (61).

SANCHEZ-MEDAL (76) sur une série de 69 cas d'anémies aplastiques acquises constate qu'aucune donnée de l'hématologie n'a été modifiée par l'adjonction de corticoides. Au contraire, les corticoides augmentent les effets secondaires des androgènes et peuvent être dangereux si la neutropénie est sévère (21-79).

On remarque aussi une précocité et une gravité plus grande des rechutes à l'arrêt du traitement par les androgènes dans les aplasies constitutionnelles.

On s'aperçoit que la maladie de FANCONI nécessite une androgénothérapie au long cours qui est seule susceptible de maintenir un état satisfaisant chez le malade, alors que dans les aplasies acquises on peut espérer une guérison complète après un traitement à fortes doses d'au moins six mois à un an.

III - LES EFFETS SECONDAIRES DE L'ANDROGENOTHERAPIE

1) Virilisation

De nombreuses publications constatent le développement d'une virilisation qui se manifeste par :

- un hirsutisme (54-76-81-83),

- des troubles de la voix, très variables d'un sujet à l'autre qui devient plus grave et rauque (54-76-81-83).

plus rarement par :

- une amenorrhée (76),

- une hypertrophie clitoridienne (47-76),

- des grandes lèvres assez développées (47)

On note aussi :

- une prise de poids de un à trois kilogrammes (37-76-96), parfois plus importante si on a associé une corticothérapie,

- des érythèmes passagers (76-81-83),

- de l'acné (76-81-83).

L'arrêt du traitement entraîne la régression de tous ces signes assez rapidement, mais la pilosité pubienne persiste (65-76-81-83) et les troubles de la voix disparaissent complètement en un à trois mois.

SANCHEZ-MEDAL (76) constate que la métholone et la méthandrosténolone sont plus virilisantes que l'oxymétholone et la méthénolone.

2) Action des androgènes sur la croissance

L'utilisation des androgènes fait craindre une maturation osseuse accélérée avec comme conséquence fâcheuse une soudure précoce des épiphyses fertiles et arrêt de la croissance osseuse.

Il a été démontré que les corticoides inhibaient la maturation squelettique (10-90) et que les androgènes à l'inverse donnaient une croissance accélérée (4-23-55-86).

Sur une étude (86) portant sur 27 enfants de 5 à 10 ans et recevant au maximum une dose de 20 mg/jour pendant dix mois, on constate une augmentation de la croissance osseuse de 18,6 mois en six mois. Cette croissance osseuse étant généralement plus importante que l'augmentation de la taille dans la même période (4-23-55).

Cependant avec des doses plus faibles d'androgène, on n'a pas retrouvé de différence caractéristique entre la taille et l'âge osseux (4).

L'association corticoides et testostérone dans le traitement d'anémies aplastiques (85) ne permet pas de retrouver, cette grande accélération de la maturation osseuse, ni la présence d'une grande variation entre la taille et l'âge osseux qui semblent être inhibées par les corticoides. On constate que la période de croissance correspond à l'administration de testostérone, alors qu'en même temps on diminuait les corticoides; mais la diminution ou même l'arrêt des corticoides n'entraînent pas forcément la reprise de la croissance (90) et l'on peut attribuer cette reprise de la croissance aux androgènes.

On a constaté que l'âge osseux continuait de croître de façon importante après l'arrêt du traitement, cela chez des adolescents. On pense que cela est dû à un début chez les patients d'une fonction gonadique (85-86).

D'autres auteurs (10-47-65-85) constatent un retentissement discret ou aucune variation sur l'âge osseux par rapport à l'âge chronologique. On n'a pas constaté une croissance retardée à la suite d'une androgénothérapie au long cours (54-76).

KILLANDER (54) parle du cas d'une jeune fille dont le traitement par les androgènes a été débuté à l'âge de 14 ans et qui a maintenant 21 ans avec des mensurations normales alors qu'elle est toujours sous 5 mg/jour de métandienon.

On peut penser que l'association androgènes et corticoides entraîne une poussée modérée de la maturation osseuse qui reste cependant en harmonie avec la croissance de la taille et qu'il n'y a pas d'arrêt de la croissance par la suite. Les sujets traités ont un développement normal et rattrapent souvent le retard osseux et statural qu'ils avaient avant le début du traitement.

3) Les androgènes et les lésions hépatiques

Les ictères de type rétentionnel sont fréquents et nécessitent parfois l'arrêt du traitement (65-76). Les contrôles anatomiques ont montré l'intégrité hépatique après androgénothérapie intense (53).

SANCHEZ-MEDAL (76) a décrit des troubles hépatiques légers (augmentation modérée de la bilirubine directe, petites variations des phosphatases alcalines et des transaminases) dans 80 % des cas avec l'oxymétholone et la méthandrosténolone (qui ont un groupement méthyl en C17) et dans 26 % des cas avec la méthénolone et la métholone.

A l'arrêt du traitement l'ictère et ses manifestations cessent rapidement. Les auteurs (54-76) pensent que ce risque est peu important devant la possibilité d'hémossidérose, d'infections et d'hépatites que l'on risque avec les transfusions répétées.

4) Action sur les glandes endocrines

L'administration d'androgènes inhibe la sécrétion des hormones gonadotrophiques. Cette suppression des gonadotrophines durant la pré-adolescence peut considérablement retarder le développement normal testiculaire. Mais la présence d'architecture testiculaire normale et d'une spermatogénèse active fait penser que cela est réversible, après l'arrêt du traitement (85).

De même, il a été observé une diminution de l'excrétion des hormones gonadotropes et une atrophie testiculaire durant l'androgénothérapie chez un garçon adolescent mais qui sont revenues à la normale après l'arrêt du traitement (69). Chez l'homme il peut y avoir une suppression de la sécrétion de la cortico-surrénale par le 17 éthyl-19-nortestostérone (14).

Les études endocriniennes (85) faites au cours du traitement androgènes + corticoïdes sur l'élimination des 17 cétostéroïdes et des 17 hydroxycorticoïdes urinaires avant et après administration d'ACTH et de méthopyrapone (SU 4885) d'après la méthode de LIDDLE sont presque normales. On a trouvé de faibles variations (faible augmentation urinaire des 17OH corticoïdes après stimulation par la méthopyrapone) le retour à la normale se faisant à l'arrêt du traitement.

IV - MODALITES THERAPEUTIQUES

1) Les doses

Des différentes publications, il ressort que les androgènes doivent être employés à fortes doses (54-66-76-81-96). La majorité des auteurs (54-66-76-81-96) donne des doses de 1 à 2 mg par jour et par kilogramme de poids, d'androgènes virilisants ou non virilisants. Aux doses employées les effets des androgènes virilisants et non virilisants ont été les mêmes dans le même temps et avec les mêmes différences selon les caractères cellulaires intéressés (65-66-76-96).

NAETS (63) déclare que les doses actives ne sont pas physiologiques et qu'il y a une relation entre la dose et l'effet. ROMERO(73) par contre a eu des résultats satisfaisants avec des doses de 0,25 à 0,91 mg/kg/jour d'androgènes. A l'inverse d'autres auteurs (65-76-80-96) ont décrit l'action sans effet à faible dose des androgènes.

Parfois, on note des différences de réactions selon que l'on utilise la testostérone ou les stéroïdes anabolisants. SELIGMAN (80) dans son rapport, a mis en évidence la très faible réponse de la testostérone dans les anémies aplastiques chez l'adulte. ALLEN (1) signale le cas de deux enfants réfractaires à la testostérone (2 mg/kg/jour pendant 7 mois pour l'un et 4 mg/kg/jour pendant 8 mois pour l'autre), qui ont répondu à l'oxymétholone.

KILLANDER (54) note la disparition presque complète des effets secondaires dus à la testostérone par son remplacement par le métandienon.

2) Durée du traitement

Il existe une efficacité retardée des androgènes de plusieurs mois dans les formes primitives et secondaires; deux à trois mois en général (16-34-65-67-81-66) rarement plus tôt (54), mais quelques fois plus tard, cinq à six mois (54-76). De ce fait les auteurs donnent un traitement d'au moins six mois (54-66-76-81-96). Certains même préconisent (54) un traitement continu jusqu'à l'obtention de résultats satisfaisants : cas d'une petite fille de six ans et d'un garçon de trois ans qui ont reçu une association d'androgènes et de corticoïdes, respectivement pendant 23 et 18 mois avant d'avoir un taux normal d'hémoglobine.

3) Administration concomitante de corticoïdes

Les corticoïdes ont été donnés seuls au cours des aplasies médullaires avant l'androgénothérapie. Certains auteurs constatent l'activation de l'érythropoïèse par les corticoïdes seuls (47-83-96). D'autres ne constatent aucun résultat avec les seuls corticoïdes, même lors de traitement au long cours (25-64-74-76-81-83-94).

Des publications (47-96) reconnaissent que la corticothérapie associée est parfois obligatoire du fait des phénomènes hémorragiques et qu'elle n'est peut-être pas inutile pour l'anémie, grâce à un effet synergique ou encore en freinant l'hyperhémolyse souvent présente, même à un faible degré d'aplasie. On a noté aussi (72-72 bis) un effet bénéfique sur la fragilité vasculaire.

SHAHIDI et DIAMOND (81-83) préconise l'emploi des corticoïdes avec l'androgénothérapie, car n'ayant pas constaté d'anomalie de la maturation osseuse et de la taille, ils pensent que ceci peut être dû à l'action catabolique des corticoïdes et à l'effet opposé anabolique de la testostérone qui augmente la maturation osseuse et produit une soudure précoce des épiphyses. De plus il semble que l'administration des corticoïdes, même à faible dose améliore la survie des hématies. Ils ont constaté la présence d'une moëlle osseuse grasseuse chez les malades ayant reçu des corticoïdes au long cours.

4) Arrêt du traitement et rechute

Comme nous l'avons vu plus haut, de nombreuses publications (25-54-75-82) relatent des rémissions complètes dans les aplasies médullaires acquises et rarement dans la maladie de FANCONI (61). D'autres séries (65-66) constatent des rechutes dans les $\frac{2}{3}$ des cas pour les aplasies acquises et dans tous les cas pour les aplasies congénitales; rechute souvent dans les six premiers mois qui suivent l'arrêt du traitement. Il n'y a pas de corrélation évidente entre la précocité de la rechute et le type de traitement initialement utilisé (androgènes virilisants ou non, traitement prolongé ou limité) (66).

La rechute est simultanée sur les trois lignées myéloïdes s'il y avait eu une amélioration des trois lignées; elle est simultanée sur les leucocytes et les hématies si ces deux lignées seulement avaient été influencées (66). La rechute est parfois un simple phénomène de rebond (83) ne nécessitant pas de transfusions. Mais souvent la gravité hématologique de la rechute est identique à la gravité de la poussée initiale (54-66-74-75-76).

5) Traitement de la rechute

L'androgénothérapie est efficace à forte dose, inefficace à faible dose comme dans les poussées initiales, ceci à la fois pour les androgènes virilisants et les non virilisants.

Le degré d'efficacité est généralement le même qu'au cours de la poussée initiale (54-61-66), mais parfois on est obligé de donner des doses plus fortes (66). Dans la rémission, on retrouve à nouveau, comme premier signe d'action des androgènes une augmentation des réticulocytes, puis de l'hémoglobine, de l'hématocrite, des leucocytes et des plaquettes.

QUATRIEME PARTIE

Etude synthétique

Nos résultats sont en partie en accord avec la majorité des publications qui montre l'efficacité presque toujours constante de l'androgénothérapie sur la lignée érythrocytaire (9-50-52-56-65-66-83-84), mais après un certain temps de latence, avec diminution puis un arrêt des transfusions nécessité par l'acuité des phénomènes initiaux.

De même pour la série blanche où l'on obtient des résultats médiocres mais favorables pour les polynucléaires neutrophiles (50-53-65-66-74-78).

Sur la lignée mégacaryocytaire, nous n'observons aucune augmentation du nombre des plaquettes, sauf dans l'observation B. Nous constatons comme dans la littérature la diminution progressive des signes hémorragiques (74) et ce, malgré une relative stabilité des tests biologiques de l'hémostase.

Au niveau de la moëlle osseuse apparaît avec l'androgénothérapie une activité érythropoïétique intense que l'on retrouve dans diverses publications (83-96) et dans les observations A et C.

Grâce aux épreuves isotopiques avec le Fer 59 et le Chrome 51, nous avons vu que la maladie de FANCONI engendrait uniquement des troubles quantitatifs de l'érythropoïèse.

Par contre les androgènes induisent des anomalies qualitatives de l'érythropoïèse (hémolyse précoce, érythropoïèse ectopique splénique que l'on retrouve chez les auteurs (50-65-66-83)).

Des accidents induits par les androgènes, nous retrouvons des anomalies de la voix, un début de virilisme et un ictère dans les observations A et B.

C O N C L U S I O N

Nous avons rapporté trois cas de maladie de FANCONI recueillis dans le service de Monsieur le Professeur BILSKI-PASQUIER.

Après un rappel historique, clinique, et hématologique de la maladie de FANCONI, nous nous sommes attachés à étudier l'évolution de cette maladie traitée par une androgénothérapie, associée avec les corticoïdes dans deux des cas; puis à comparer avec les données de la littérature portant sur les modalités thérapeutiques de ce traitement avec ses accidents secondaires dans les aplasies médullaires acquises et constitutionnelles.

Nous avons constaté l'action bénéfique des androgènes à forte dose, 1 à 2 mg/kg/jour, sur la lignée érythrocytaire tant sur le plan clinique qu'hématologique après quelques mois de traitement.

Les études isotopiques par le Fer 59 et le Chrome 51 ont montré que l'érythropoïèse induite par l'androgénothérapie si elle était quantitativement suffisante restait qualitativement anormale avec notamment une hémolyse précoce.

L'amélioration se fait en plusieurs étapes :

- 1) les réticulocytes augmentent suivis des globules rouges et du taux de l'hémoglobine rendant inutiles les transfusions sanguines,
- 2) les polynucléaires neutrophiles reviennent à la normale,
- 3) les signes hémorragiques disparaissent, mais le nombre des plaquettes ne remonte que d'une façon incomplète.

Il nous paraît que l'association androgénothérapie et corticoïdes ne peut être que bénéfique dans les cas présentant des troubles hémorragiques. De plus les corticoïdes semblent contrebalancer dans une certaine mesure l'action des androgènes sur les cartilages de conjugaison, ce qui empêche les troubles de la maturation osseuse et les anomalies staturales chez les enfants traités.

Les accidents secondaires que nous avons eus, rauçité de la voix, virilisme, hépatite, diminuant puis disparaissant à l'arrêt du traitement, ne doivent pas priver ces malades des androgènes qui représentent leur seule chance de survie.

Si pour le traitement des aplasies médullaires acquises l'androgénothérapie a donné des résultats remarquables avec des rémissions complètes et définitives, pour la maladie de FANCONI, il apparaît que le traitement doit être ininterrompu pour obtenir une stabilisation clinique et hématologique, ce qui représente une grande amélioration pour ces malades jusqu'ici condamnés.

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur BILSKY-PASQUIER

Professeur G. BROUET

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

G. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ALLEN (D.M.), FINE (M.G.), NECHELEN (T.F.) and DAMESHEK (W.)
Oxymetholone therapy in aplastic anemia. Blood 32, 831, 1968.
- 2 - ALTHOFF (H.). Zur Pamyelopathie FANCONI als Zustandsbild
multipler. Abartugen. Zsch. Kinderh. 72-3, 267-292, 1953.
- 3 - ARLT (H.G.) Über den Einfluss hormoneller Faktoren auf den
Verlauf der konstitutionellen Panmyelopathie mit multiplen
Abartungen. Zsch. Kinderh. 77-3, 336-348, 1955.
- 4 - BAYLEY (N.), GORDAN (G.S.), and LISSER (H.).
Long term experience with methylestosterone as a growth
stimulant in short immature boys. Pediat.Clin.North America
p. 819, nov. 1957.
- 5 - BELLANTI (J.A.) et PINKEL (D.).
Idiopathic aplastic anemia treated with methyltestosterone
and fresh platelets. JAMA 1961.178 n° 170
- 6 - BERNARD (J.), MATHE (G.) et NAJEAN (Y.).
Contribution à l'étude clinique et physiopathologique de
la maladie de FANCONI. Rev. franç. étud. clin. et biol.
3:599-612, 1958.
- 7 - BEST (W.R.)
Chloramphenicol-associated blood dyscrasias.
JAMA 1967.201 n° 99.
- 8 - BIRKILL (F.R.), MALONEY (M.A.), and LEVENSON (S.M.).
Effect of transfusion polycythemia upon bone marrow activity
and erythrocytes survival in man. Blood 6, 1021-1033, 1951.
- 9 - BJORNTORP (P.), WEINFELD (A.) et LUNDIN (P.)
A case of aplastic anemia successfully treated with androgens.
Acta Med. 1965. 177 N° 3275.
- 10 - BLODGETT (F.M.), BURGIN (L.), TEZZONI (D.), GREIBETZ (D.) and
TALBOT (NB).
Effects of prolonged cortisone therapy on the statural growth
skeletal maturation and metabolic status of children.
New England J. Med. 254, 636, 1956.

- 11 - BLOOM (GE), WARNER (S), GERALD (PS) et DIAMOND (LK).
Anomalies chromosomiques dans l'anémie aplastique constitutionnelle. New England J. Med. n° 1, 8-14, janv. 1966.
- 12 - BLOOM (GE), and DIAMOND (LK).
Pronostic value of fetal hemoglobin levels in acquired aplastic anemia.
New England J. Med 278, 304-307, fév. 1968.
- 13 - BRODSKY (I), REIMANN (HA), et DENNIS (LH).
Treatment of cyclic neutropenia with testosterone.
Am. J. Med. n° 5, 802, 1965.
- 14 - BROOKS (RV) and PRUNTY (FTG).
The suppression of adrenocortical secretion with 17 ethyl-19 nortestosterone. J. Endocrinol. 15, 385, 1957.
- 15 - BUTLER (AM), TALBOT (NB), and MAC LACHLAN (EA).
Effects of testosterone therapy on concentration of potassium in serum.
Proc. soc. Exper. Biol. and Med. 51, 378, 1942.
- 16 - CLEMENT (DH).
Aplastic anemia. Pediat. Clin. N. Amer. 9, 703, 1962.
- 17 - COLETTA (A), ESPOSITO (L) et PALOMEY (L).
Su alcuni recenti orientamenti terapeutici in tema di pancitopenia ipoplastica : testosterone e steroidi anabolici.
Ped. mai-juin 1961 n° 3, 413-421.
- 18 - COLETTA (A), ESPOSITO (L) et PALOMEY (L).
Contribution à l'étude de génétique de la pancytopénie hypoplastique congénitale avec malformations multiples, type FANCONI.
Ped. 1961, n° 1, 92-101.
- 19 - COWDELL (RH), PHIZACKERLEY (PJR) and PIKA (DA).
Constitutional anemia (FANCONI's Syndrome) and leukemia in two brothers.
Blood 1955, 10, 778-801.
- 20 - CRISALLI (M) et SANSONE (G).
Constitutional infantile pannyelopathie with multiple malformations (FANCONI ' s anemia).
Helv. Paed. Acta 7, 299-308, 1952.
- 21 - CROSBY (WB).
In panels in therapy, XII hypoplastic aplastic anemia.
Blood 12, 193, 1957.

- 22 - DAWSON (JP).
Pancytopenie congénitale associée à de multiples anomalies congénitales (type FANCONI). Revue de la littérature et relation d'un cas d'une malade de 20 ans suivie depuis dix ans et ayant bien réagi à une splénectomie.
Pediatrics mars 1955, 15, n° 3, 325-333.
- 23 - DECAMER (WC).
Stimulation of growth in boys by sublingual testosterone therapy. Am.J.Dis. Child 75,850, 1948.
- 24 - DELAGE (JM).
Pancytopenie familiale. Laval Méd. 1956, 334-350.
- 25 - DESGOSITO (F), AKATSUKA (J), THATCHER (LG) and SMITH (NJ).
Bone marrow failure in pediatric patients. Cortisone and testosterone treatment. J. of Ped. 1964, 64-89.
- 26 - DUARTE (L), SANCHEZ-MEDAL (L), LABARDINI (J) et ARRIAGA (L).
The erythropoietic effect of anabolic steroids.
Proc. soc. Exp. Biol. Med. 125, 1030 , 1967.
- 27 - EMLINGER (PJ), HUFF (RL) and ODA (JM).
Depression of red cell iron turnover by transfusion.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1952. 79, 16-19.
- 28 - ESTREN (S) et DAMESHEK (W).
Familial hypoplastic anemia of childhood : report of eight cases in two families with beneficial effect of splenectomy in one case.
Am. J. Dis. Child. 73, 671-687, 1947.
- 29 - FANCONI (G)
Familiäre infantile perniziosaartige anämie (perniziöses Blutbild und Konstitution).
Jahrb. f. Kinderh 117, 257-280, 1927.
- 30 - FANCONI (G).
Hypothèse d'une translocation chromosomique pour l'explication de la génétique d'une panmyélopathie constitutionnelle familiale, type FANCONI.
Helvet. paed. Acta 19, 29-33 juin 1964.
- 31 - FISCHER (PMS).
Personal communication, 1961.
- 32 - FREIREICH (EJ).
Effectiveness of platelet transfusion in leukemia and aplastic anemia. Transfusion 6, 50, 1966.

- 33 - FRIED (W), DE GOWIN (R) and GURNEY (CW)
Erythropoietic effect of testosterone in the polycythemic mouse. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1964 117-839.
- 34 - FURUHJELM (V) and EKLUND (J).
Treatment of aplastic anemia with anabolic steroids and corticosteroids. Ann. Paediat. Fenn. 12.89.1966.
- 35 - GANT (J).
Personal communication 1961.
- 36 - GARNER (FH) et PRINGLE (JC).
Androgens and erythropoiesis. Treatment of myeloid metaplasia.
New Engl. J. Med. 1951 , 264 103.
- 37 - GARDNER (FN) and PRINGLE (JC).
Androgens and erythropoiesis in preliminary clinical observations.
Arch. int. Med. 1961 107.846.
- 38 - GARNER (FH) et NATHAN (DG)
Androgens and erythropoiesis III further evaluation of testosterone treatment of myelofibrosis.
New Engl. J. Med. 1966 274 420.
- 39 - GATTO (I) ALBEGGIONI (A)
Panmielopathie constitutionnelle con malformazioni multiple (sindrome di FANCONI).
Acta. Genet. Med. Gemellol. 5 190.211 1956
- 40 - GENZ (H).
Klinische beobachtungen und untersuchungen bein einen Fall von FANCONI. Anämie. Arch. Kindert. 145.3 p. 237. 242 1952.
- 41 - GERMAIN (D) et Coll.
Les anomalies chromosomiques dans l'anémie de FANCONI.
A propos de six observations personnelles
Pediatrie 23 p. 153-167, mars 1968.
- 42 - GORDON (AS) and CHARIPPER (HA)
The endocrine system and hemopoiesis.
Ann. New York Acad. Sc. 48/615 1947.
- 43 - GOTHONI (G).
Traitement efficace d'un cas de syndrome de FANCONI chez un adulte par le strontium.
Acta. med. scand. juillet 1961, 170 N° 1 p. 111-116

- 44 - GRABERGER (G), KILLANDER (A) and SJOLIN (S)
Aplastisk anemi hos barn. Nord med. 69: 413, 1963
- 45 - HEATON (LD), CROSBY (WH), COHEN (A).
Splenectomy in the treatment of hypoplasia of the bone marrow with a report of twelve cases.
Ann. of Surgery 146 637-660, 1957.
- 46 - JACOBSON (W), SIDMAN (RL) and DIAMOND (LK).
The effect of testosterone on the uptake of tritiated thymidine by the bone marrow of children.
A.N.Y. Acad. Sc. 149, 389-405, 1968.
- 47 - JEUNE (M), GERMAIN (D), HUMBERT (G) et NIVELON
Androgénotherapie et corticothérapie associées (méthode de SHAHIDI et DIAMOND) dans l'anémie de FANCONI.
Pédritrie 1960 15 n° 6, 687-692.
- 48 - KENNEDY (BJ), TIBBETTS (DM), NATHANSON (IT) and AUB (JC)
Hypercalcemia, a complication of hormone therapy of advanced breast cancer.
Cancer Res. 13 : 445 1953.
- 49 - KENNEDY (BJ) and NATHANSON (IT)
Effects of intensive sex steroid hormone therapy in advanced breast cancer.
J.A.M.A. 152: 1135 1953.
- 50 - KENNEDY (BJ) et GILBERTSEN (AS)
Increased erythropoiesis induced by androgenic hormone therapy.
Nex Engl. J. Med. 1957 256 719.
- 51 - KENNEDY (MO)
Fluoxymesterone in the treatment of advanced breast cancer.
Cancer 10: 813 1957.
- 52 - KENNEDY (B)
Stimulation of erythropoiesis by androgen ic hormones.
Annals of Int. M ed. 1962. 57 917.
- 53 - KHALIL (M) et IBRAHIM (AH).
The treatment of plastic anemia with anabolic steroids
Acta Paediat mars 1962. 51 n° 2 p. 201-208
- 54 - KILLANDER (A), LUNDMARK (KM) and SJOLIN (S).
Idiopathic aplastic anaemia in children. Results of androgen treatment.
Acta paed. scand. janvier 1969 53 n° 1 p. 10-14

- 55 - KIRSCHVINK (JF), WAXMAN (SH), FERRIER (PE) and KELLY (VC)
Studies of anabolic steroids .
Am. J. Dis. Child 106, 3688, 1963.
- 56 - LEHNOFF (HJ)
Androgen therapy for refractory anemia : report of a case
associated with thymoma. Ann. Int. Med. 1960 53 1059.
- 57 - LEWIS (SH)
Course and prognosis in aplastic anemia
Brit. Med. J. 1. 1027 1965.
- 58 - LUNDMARK (KL)
Bone marrow cell. proliferation in health and in haematological
disease during childhood,
Acta. Paed. Scand. 1966 suppl. 162.
- 59 - LYNCH (MJ), sherman (L), elliott (L).
Fanconi's anemia (aplastic anemia with congenital abnormalities)
Canad. Med. Ass. J. 71 273-276 1954.
- 60 - MAC CABE (ME), LANGE (RD), CROSBY (WH).
The coincidence of hemoglobin J an Fanconi's syndrome of hypoplastic
anemia with hypoplasia of the spleen in a young man.
Am. Med. J. 23 329-332 1957.
- 61 - MC DONALD (R) and MIRASHAN (RS)
Prolonged remission in FANCONI type anemia.
Hetvet. paed. Acta , 23 N° 6 p. 566-576 déc. 1968.
- 62 - MIRAUD(EA), GORDON (A) et WENIG (J).
Mechanism testosterone action in erythropoiesis
Nature 196 5 206 270.
- 63 - NAETS (JP et WITTCK (M)
Etude du mécanisme d'action des androgènes sur l'érythropoiesis
Nature 1965 206 270
- 64 - NAJEAN (Y), BERNARD (J), WAINBERGER (M), BOIRON (M), DRESCH (C)
et SELIGMAN (L)
Evolution et pronostic des pancytopenies ideopathiques.
Etude de 116 observations.
Nouv. Rev. Fr. 1965 5.639
- 65 - NAJEAN (Y), DRESCH (C), SCHAISON (G), CHASSIGNEUX (J), JACQUILLAT (C)
et BERNARD (J)
Etude de l'effet de l'androgénothérapie au cours des insuffisances
médullaires.
Presse med. 74 2537 1966

- 66 - NAJEAN (Y), SHAISON (G), DRESCH (C) et ARDAILLON (N)
 Evolution tardive des pancytopenies chroniques traitées avec succès par les androgènes.
 Nouv. Rev. Franç. Hem. 1969 tome 9 n° 1 p. 23-24.
- 67 - O'GORMAN HUGHES (DW)
 The varied pattern of aplastic anemia in childhood.
 Aust. Paediat. J. 2:228 1966.
- 68 - PEGG (DE) and BURNS (JE)
 A sex-dependant factor in aplastic anemia
 Nature 1965 208, 1187.
- 69 - PRADER (A)
 The influence of anabolic steroids on growth.
 Acta Endocrinol (suppl.) 63, 78 1961
- 70 - PRINGLE (TC) Jr and GARDNER (FH)
 Treatment of myeloid metaplasia with testosterone .
 Clin. Res. 7 210 1959.
- 71 - PRIOLISI (AR) et RINDONE (E)
 Osservazioni cliniche, valutazione quantitativa della ferrocinetica, della sintesi di Hb E della sopravvivenza eritrocitaria (mediante Fe 59 Cr 51) in due casi di pannelopatia costituzionale tipo FANCONI.
 Haematologica 52 N° 3 p. 185-218 1967.
- 72 - ROBSON (HN) and DUTHIE (JJR)
 Capillary resistance and adrenocortical activity
 Brit. M.J. 2 971-977 1950.
- 72bis ROBSON (HN) and DUTHIE (JJR)
 Further observations on capillary resistance and adrenocortical activity.
 Brit. M.J. I 994-997 1952.
- 73 - ROMERO-GARCIA (F) and GUTIERREZ (HR)
 Evaluation de la thérapeutique anabolique en la anemia aplastica.
 Ensayo de dosis bajas.
 Rev. Invest. Clin. (Mex) 20 481, 1968.
- 74 - SANCHEZ-MEDAL (L), PIZZUTO (J), TORRE-LOPEZ (E) et DERBEZ (R)
 Effects of oxymetholine in refractory anemia.
 Arch. Int. Med 1964 113 721.
- 75 - SANCHEZ-MEDAL (L), GOMEZ-LEAL (A) and DUARTE-LAPATA (L)
 Anabolic therapy in aplastic anemia.
 Blood 1966 28 979.

- 76 - SANCHEZ-MEDAL (L), GOMEZ-LEAL (A), DUARTE (L) and RICO (MG)
Anabolic androgenic steroids in the treatment of acquired aplastic anemia.
Blood 34 N° 3 p. 283 - 300 sept. 1969.
- 77 - SCHOFFNER (F)
Effect of anabolic steroids in man; In N. Mc Intyre and Sheila Sherlock. therapeutic agents and the liver.
Philadelphia Davis (FA 1965 p.99.
- 78 - SCHARER (K) et BAUMANN (TH)
Die behandlung der idiopasthischen Panmyelopathien mit Steroiden und hypophysärem Wachstumshormon. Schweiz. Med. Wschr. 1964 94,1322.
- 79 - SCOTT (JL), CARTWRIGHT (GE), and WINTROBE (MN)
Acquired aplastic anemia : An analysis of 39 cases and rewiew of the pentinent litterature. Medecine 38 119 1959
- 80 - SELIGMANN (M)
Confrontations thérapeutiques : influences médullaires chronique.
Nouv. Rev. Franç. Hemat. 6:408 1966.
- 81 - SHAHIDI (NT) et DIAMOND (LK)
Testosterone induced remission in aplastic anemia.
Am.J. Dis. Child. 1959 98 293.
- 82 - SHAHIDI (NT) and DIAMOND (LK)
Further observations on testosterone induced remission in aplastic anemia.
A.M.A.J.Dis. Child Nov. 1960 n° 5 p. 753.
- 83 - SHAHIDI (NT) et DIAMOND (LK)
Testosterone induced remission in aplastic anemia of both acquired and congenital types; further observation in 24 cases.
New.Engl. J. Med. 1961, 264 953.
- 84 - SHAHIDI (NT)
Morphologic and biochemical characteristics of erythrocytes in testosterone induced remission in patients with acquired and constitutional aplastic anemia.
Journal of Laboratory and Cli. Med. 62 294-305 1963.
- 85 - SHAHIDI (NT) and CRIGHER (JF)
Evaluation of growth and of endocrine systems in testosterone, corticosteroid treated patients with aplastic anemia.
J. of Ped. Fév. 1967 70 n° 2 233-242
- 86 - SOBEL (EH), RAYMOND (CS), QUIN (KB) and TALBOT (NB)
Use of methyltestosterone to stimulate growth.
J. Clin. Endocrinol 16, 241 1956.

- 87 - TYSLOWITZ (R) and DINGEMAUSE (E)
Effect of large dose of estrogens on the blood picture of dogs.
Endocrinology 29 817 1941.
- 88 - UEHLINGER (E)
Konstitutionelle infantile perniziösa ärtige Anämie.
Klin.Woch. 8 1501-1503 1929.
- 89 - VAN LEEWEN (HC)
Ein Fall von "Konstitutioneller infantiler perniziösa-ähnlicher Anämie".
Folia Haemat 49, 433-443 1933.
- 90 - VAN METRI (RE) and PINKERTON (HL)
Growth suppression in asthmatic children receiving prolonged therapy
with prednisone and methyprednisolone.
J. Allergy 30: 103 1959.
- 91 - VOLLMEN (EP) and GORDON (AS)
Effects of sex and gonadotropic hormones upon the blood picture of
the rat.
Endocrinology 29 : 828 1941.
- 92 - WALLIS (LA) and ENGLE (RL)
The adult FANCONI syndrome.
Review of eighteen cases. Amer. 22 13 1957.
- 93 - WEIL (PE)
Myelose aplastique infantile familiale avec malformations et
troubles endocriniens. Contribution à l'étude du syndrome
de FANCONI.
Sang 1938 12-4 369 389.
- 94 - WOLFF (JA)
Anemias caused by infection and toxins. Idiopathic aplastic anemia
and anemia caused by renal disease.
Pediat. Clin. North America p? 469 May 1957.
- 95 - ZELLWEGER (H), ZOLLINGER (HV)
Über einen sporadischen Fall von konstitutioneller infantiler
panmyelopathie Fanconi. Helv. Pedia. Acta 1382 1946.
- 96 - ZITTOUN (R), BERNADON (A), BLANC (CM), BILSKI-PASQUIER (G) et BOUSSER (J)
La méténolone dans le traitement des insuffisances médullaires.
Presse medic. 76 445 1968.

TABLE DES MATIERES

Introduction.

PREMIERE PARTIE

Observations

- I. Observations faites dans le service.
- II. Constatations faites sur les trois observations.

DEUXIEME PARTIE

Rappel de la maladie de FANCONI.

- 1. Historique
- 2. Clinique
- 3. Hématologique
- 4. Evolution
- 5. Pronostic
- 6. Formes cliniques
- 7. Diagnostic positif
- 8. Diagnostic différentiel
- 9. Thérapeutique

TROISIEME PARTIE

- I. Mécanismes d'action de l'androgénothérapie dans les aplasies médullaires.
 - A. Expériences sur l'animal.
 - B. Exploration fonctionnelle humaine sous traitement.
- II. Action différentielle des androgènes sur les aplasies médullaires acquises et constitutionnelles.
- III. Effets secondaires de l'androgénothérapie.
- IV. Modalités thérapeutiques.

QUATRIEME PARTIE

Etude synthétique

Conclusion

Bibliographie

